This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

B 469630

Digitized by Google

PROPERTY OF
University of Michigan Libraries
1817
ARTES SCIENTIA VERITAS

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

UNIVERSITY OF MICHIGAN LIBRARIES
Digitized by Google

R. UNIVERSITÀ DI ROMA

ANNI SCOLASTICI 1900-901-902

RICERCHE

ESEGUITE NELLO

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA SPERIMENTALE

E DI CHIMICA FISIOLOGICA

DIRETTO

DAL PROF. GIUSEPPE COLASANTI

VOLUME VI

ROMA
TIPOGRAFIA FRATELLI CENTENARI
Via degli Avignonesi, 30-31
Telefono 23 12

1903

Digitized by Google

Chemistry Library
RS
1
.R763

Digitized by Google

11-23-49

Digitized by Google

Prof. GIUSEPPE COLASANTI

n. a Civita Castellana il 20 gennaio 1846, m. a Roma il 2 gennaio 1903

Digitized by Google

AL MAESTRO

PROF. DOTT. GIUSEPPE COLASANTI

CON ANIMO GRATO

GLI ALLIEVI

Digitized by Google

Digitized by Google

GIUSEPPE COLASANTI

La carriera scientifica di Giuseppe Colasanti — nato a Civita Castellana il 20 gennaio 1846, morto a Roma, il 2 gennaio 1903 — fu una delle più varie e laboriose.

Laureato a Roma nel 1868, si sentì tosto attratto dagli studi anatomici e chirurgici, rimanendo per quattro anni negli ospedali di Roma come aggiunto e come sostituto chirurgo.

Nel 1871 fu nominato settore di Anatomia umana nell'Istituto diretto da Fr. Todaro.

Nel 1874 divenne assistente nel Laboratorio di Anatomia comparata diretto da Fr. Boll.

Nel 1876 vinse per concorso una borsa di studi di perfezionamento all'Estero, il che gli diede occasione di soffermarsi a Vienna presso il Laboratorio di Stricker, a Bonn presso il Laboratorio di Pflüger, a Strasburgo presso Hoppe-Seyler.

Ciascuno di questi Maestri, nazionali e stranieri, di così diversa indole e indirizzo scientifico, lasciò una traccia nella mente del Colasanti, che ne rimase fortificata, arricchita di cognizioni, esperta nei molteplici metodi di ricerca biologica.

Digitized by Google

Nel 1878 ottenne per titoli la libera docenza in Fisiologia, e sostituì in parte il Boll, già infermo, nel corso d'Istologia e Fisiologia comparata. Nel successivo anno fu incaricato dell'intiero corso, essendo il Boll impossibilitato ad insegnare.

Nel 1880 dalla Università libera di Camerino fu chiamato Professore di Fisiologia e incaricato altresì dell' insegnamento della Farmacologia sperimentale. Nello stesso anno ottenne l'eleggibilità nel concorso per la cattedra di Fisiologia presso il R. Istituto di Studi Superiori di Firenze; nell'anno successivo l'eleggibilità in altro concorso alla stessa cattedra presso la R. Università di Palermo.

Nel novembre del 1881, in forza di detta eleggibilità, fu nominato Prof. straordinario di Chimica fisiologica a Roma, insegnamento di nuova fondazione, annesso all'Istituto fisiologico diretto dal Moleschott.

Nel 1890, in seguito alla morte del Prof. Scalzi, la Facoltà medica di Roma propose e il Ministro della Pubblica Istruzione, dietro avviso favorevole del Consiglio Superiore, approvò il passaggio del Colasanti all'insegnamento della Farmacologia, come straordinario, mantenendogli quello della Chimica fisiologica, come incaricato.

Nel 1897, dietro voti ripetuti della Facoltà medica di Roma, fu finalmente promosso ordinario, in seguito al parere del Consiglio Superiore che riconosceva applicabile al Colasanti il disposto dell'art. 69 della legge Casati.

Ecco in brevi parole riassunto il *curriculum vitae* di Giuseppe Colasanti, che per circostanze affatto indipendenti dal suo valore scientifico e dalla sua rara operosità, non pervenne al grado supremo di Pro-

Digitized by Google

fessore ordinario che dopo lunghi anni d'insegnamento della Chimica fisiologica e della Farmacologia come straordinario.

Se l'aver vagato per parecchio tempo tra gli studi chirurgici, anatomici, fisiologici, chimici e farmacologici, può forse avere nociuto alla rapidità della sua carriera scientifica; questo stesso fatto d'altra parte dimostra che il movente della sua esuberante attività era tutt'altro che utilitario. Con tutto il suo materialismo teorico (acquisito col contatto del Moleschott) che mantenne apertamente fino alla fine della sua vita, il Colasanti era in fondo un idealista pratico tra i più ostinati. Egli amava la scienza non pei profitti che può dare; ma per le soddisfazioni e i piaceri intellettuali che procaccia ai suoi cultori.

I numerosi lavori scientifici suoi e dei suoi allievi, eseguiti sotto la direzione di lui, mostrano tutto il suo amore alla ricerca pura scientifica e tutto lo zelo che egli poneva ad inoculare nei giovani la sua stessa passione.

Passando in rassegna l'elenco delle sue pubblicazioni, si scorge a colpo d'occhio sia la non comune varietà degli argomenti trattati, sia il carattere essenzialmente frammentario dei medesimi. Non è dato di scorgere tra esse una monografia completa su un tema abbastanza vasto, che permetta all'autore dopo una minuta disamina analitica, di assurgere con la sintesi ad una di quelle dottrine d' interesse generale, che segnano per la scienza una nuova conquista, per l'autore una gloria. Dell'opera del Colasanti si può dire, senza affatto esagerare, che è rappresentata da una numerosa serie di contributi scientifici, talora affatto nuovi, spesso interessanti, utili sempre, perchè frutto

Digitized by Google

di buone osservazioni e sperimentazioni, non pregiudicate da preoccupazioni teoriche sistematiche. Presi nel loro complesso essi ci sembrano di tal valore, da meritare al Colasanti di esser più volte citato e ricordato nella trattazione storica imparziale di molti degli argomenti che egli ha cercato di svolgere col suo lavoro.

Tra i Professori della Facoltà medica di Roma il Colasanti fu certamente una delle personalità più spiccate e apprezzate, per lo zelo operoso che continuamente lo agitava, che egli trasfondeva ai giovani di cui amava circondarsi, e che non gli venne meno neanche negli ultimi anni, quando la sua vita era minata continuamente da una malattia cardiaca che doveva fatalmente troncarla anzi tempo, a soli 57 anni di età.

Presago della sua fine non lontana, negli ultimi anni raddoppiò i suoi sforzi per lasciare alla facoltà medica di Roma e al suo successore un ricordo durevole del suo passaggio. I nuovi Laboratori di Farmacologia e di Patologia generale, che cominciarono appena l'anno scorso a funzionare, furono edificati dopo le sue pratiche innumerevoli e le sue personali sollecitazioni. Senza il suo zelo, senza la sua forte passione per gli studi sperimentali, la nostra Facoltà ne deplorerebbe tuttora la deficenza. Tutto egli dispose acciò molti giovani potessero nel suo Laboratorio sperimentare su argomenti farmacologici e tossicologici. Fondò un « Archivio di Farmacologia e scienze affini » destinato specialmente ad accogliere i risultati degli studi suoi e dei suoi allievi.

Ma un ricordo speciale merita il testamento di Giuseppe Colasanti. Egli legava quasi tutto il suo

Digitized by Google

avere alla Facoltà medica di Roma, alla sua prediletta scuola di Farmacologia, fondando due borse di studio pei giovani studenti più meritevoli che intendessero dedicarsi agli studi sperimentali sulle azioni dei farmachi. Con questo atto nobilissimo egli suggellò il suo amore idealistico per la sua scienza e pei suoi giovani cultori, erigendo a sè stesso un monumento più solido del bronzo, quello fondato sulla gratitudine dei beneficati.

L. Luciani.

Digitized by Google

Digitized by Google

INDICE DEL SESTO VOLUME

Dedica . . . . . Pag. III

Giuseppe Colasanti (Commemorazione) - Prof. L. Luciani . . . V

Indice del sesto volume XI

Elenco delle pubblicazioni scientifiche del Prof. Colasanti e dei suoi allievi XIII

LXIV. E. Rimini ed A. Bonanni. **L'Azione fisiologica della semicarbazide** 1

LXV. A. Bonanni. **I processi d'ossidazione e sintesi nell'avvelenamento cronico per cloridrato di cocaina** . . . 13

LXVI. F. De Marchis. **Ricerche sull' " Ustilago maydis "** . . 21

LXVII. A. Bonanni. **L'influenza del Pirogallolo sui processi d'ossidazione e sintesi** 65

LXVIII. A. Baldoni. **Il valore della paraldeide come reattivo dello jodio** 78

LXIX. A. Bonanni. **L'azione fisiologica del bromofencone** . . 81

LXX. A. Bonanni. **Il dosaggio ottico dell'acido crisofanico** (*Diossimetilantrachinone*) 91

LXXI. A. Baldoni. **Il comportamento in vitro e nell'organismo di alcuni eteri salicilici** 97

LXXII. A. Baldoni. **Influenza dei formaggi sull'eliminazione dell'acido urico** 139

LXXIII. A. Bonanni ed A. Baldoni. **Il grado di assimilabilità del formaggio.** 147

LXXIV. E. Rimini ed A. Baldoni. **Azione fisiologica della pernitrosocanfora** 157

LXXV. F. De Marchis. **L'urina nella corea del Sydenham** . . 175

LXXVI. A. Bonanni. **Influenza dei formaggi sull'eliminazione degli eteri solforici.** 191

LXXVII. A. Bonanni. **Sull'azione fisiologica del mentone, della mentonossima e del pernitrosomentone.** 199

LXXVIII. A. Bonanni. **Contributo alla conoscenza della bile umana** 219

LXXIX. A. Bonanni. **L'acido fosfocarnico dei muscoli nell'avvelenamento da veratrina** 223

Digitized by Google

LXXX. T. Jacoangeli. **Sul punto di congelazione del latte di vacca** (*Ricerche relative al latte di Roma*) . . . . . Pag. 235

LXXXI. A. Bonanni. **Sull'origine del grasso nell'avvelenamento da pulegone** 239

LXXXII. F. De Marchis ed A. Baldoni. **L'azione sul ricambio materiale delle acque acidulo-saline-litiose-boriche** (*Acqua acetosa di Roma*) 251

Digitized by Google

ELENCO

DELLE

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

DEL PROF. COLASANTI E DEI SUOI ALLIEVI

La guarigione delle fistole vescico vaginali - Archivio di Medicina, Chirurgia ed Igiene, fasc. VI, anno II, 1870.

La terminazione dei nervi nelle glandole sebacee - Lavori dell'Istituto di Anatomia normale della R. Università di Roma, vol. I, 1873.

Appunti chirurgici fatti nell'ospedale di S. Giacomo in Roma - Archivio di Medicina, Chirurgia ed Igiene, fasc. III, anno VI, 1874.

Beitraege zur Theorie des Fibers bei embolischen Processen - Wiener Med. Jahrbüchern-Heft II, 1874, (pubblicata in italiano nell'Archivio di Medicina, Chirurgia ed Igiene, fasc. I e II, anno VII, 1875).

Il Congresso chirurgico di Berlino - Raccoglitore Medico, n. 28, vol. II, serie IV, 1874.

Le iniezioni parenchimatose della tintura iodica nella cura del gozzo - Ibid., 33-34, vol. II, serie IV, 1874.

L'importanza terapeutica delle iniezioni parenchimatose di acido carbolico - Ibid., 7, vol. III, serie IV, 1874.

La cura chirurgica del lupus - Ibid., 15-16, vol. III, serie IV, 1875.

Gli effetti della recisione del nervo olfattorio nelle rane - Atti della R. Accademia dei Lincei, tom. II, serie II, 1875 (pubblicato anche in « Reichert's und Du Bois-Reymond's Arch. 1875 »).

L'influenza dell'abbassamento di temperatura sullo sviluppo dell'uovo di gallina - Atti della R. Accademia dei Lincei, tom. II, serie II, 1875 (pubblicato anche in « Reichert's und Du Bois-Reymond's Arch. 1875 »).

Ricerche anatomiche e fisiologiche sopra il braccio dei cefalopodi - Atti della R. Accademia dei Lincei, tom. III, serie II, 1876 (pubblicato anche in « Reichert's und Du Bois-Reymond's Arch., 1876 »).

Digitized by Google

Studii sperimentali sulla trasfusione eterogenea del sangue - Giornale di Medicina militare, 1876.

Ueber den Einfluss der umgebenden Temperatur auf den Stoffwechsel der Wamblüter - Pflüger's Arch. f. d. gesammte Physiol. Bd. XIV, 1876.

Ein Beitrag zur Fieberlehre - Ibid. Bd. XIV, 1876.

Zur Kenntniss der physiologischen Wirkungen des Curaregiftes - Ibid. Bd. XVI, 1877 (pubblicato in italiano negli Atti della R. Accademia medica di Roma, 1878).

Gli effetti della recisione del nervo ottico sull'eritropsina - Atti della R. Accademia medica di Roma, anno III, 1877.

La durata della vitalità della macu'a germinativa - Atti della R. Accademia dei Lincei, vol. I, serie III, 1877 (pubblicata in « Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abth.) 1877 »).

Osservazioni istologiche sullo strato corneo dell'epidermide - Atti dell'Accademia medica di Roma, anno IV, 1878.

La cute - Enciclopedia medica italiana, vol. II, 1878.

La degenerazione dei nervi recisi - Atti della R. Accademia dei Lincei, vol. II, serie III, 1878 (pubblicata in « Arch. f. Anatom. u. Physiol. (Physiol. Abth.) 1878 »).

Gli effetti del freddo sulla crisalide e sulla farfalla del Bombyx Mori - Atti della R. Accademia medica di Roma, 1879.

La trichina spiralis - Ibid. Tipografia del Popolo Romano, 1879.

La formazione dell'acido urico nell'organismo - Memorie della R. Accademia medica di Roma, tom. I, 1881 (pubblicata in « Archives Italiennes de Biologie, tom. II, 1881 »).

L'epitelio retinico dei labroidi - Bollettino dell'Accademia medica di Roma, anno VII, 1881.

I cambiamenti di forma dell'acido urico per l'azione della glicerina - Memorie dell'Accademia medica di Roma, tom. I, 1882.

L'azione fisiologica dell'acqua ossigenata (in collaborazione col prof. Capranica) - Bollettino dell'Accademia medica di Roma, anno VII, 1882 (pubblicata in « Archives Italiennes de Biologie, tom. II, 1882 e in Moleschott's Untersuchungen, Bd., XIII, 1788 »).

La retina delle scorpene - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno VII, 1882.

Il piombo nelle acque potabili di Roma (in collaborazione col prof. Capranica) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XI, 1885.

Il fenomeno spettrale fisiologico (in collaborazione col prof. Mengarini) - Atti della R. Accademia dei Lincei, vol. III, 1886 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen Bd. XIII, 1888 »)

Il pigmento bleu *delle idromeduse* - Atti della R. Accademia medica di

Digitized by Google

Roma, anno XII, 1886 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen Bd. XIII, 1888 »).

Le reazioni della creatinina - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XII, 1887 (pubblicata in « Moleschott's Untersuch. Bd. XIII, 1888 »).

La glomerulo nefrite nella rabbia sperimentale (in collaborazione col professore Guarnieri) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XII, 1887 (pubblicata in « Moleschott's Untersuch. Bd. XIV, 1889 »)

L'acido paralattico nell'orina dei soldati dopo faticose marcie (in collaborazione col dott. Moscatelli) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIII, 1887 (pubblicata in « Archives Italiennes de Biologie, tom. X, 1887 ed in Moleschott's Untersuchungen Bd. XIV, 1889 »).

Il valore fisiologico del succo enterico (in collaborazione col dott. G. Bastianelli) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIV, 1888 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XIV, 1889 »).

Una nuova reazione dell'acido solfocianico - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIV, 1888 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XIV, 1889 »).

L'ossidazione della pirocatechina nell'organismo (in collaborazione col dottor Moscatelli) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIV, 1888 (pubblicata in « Archiv. it. d. Biologie, tom. XI, 1889 e in « Moleschott's Untersuchungen, Bd. XIV, 1889 »).

L'acido lattico nel timo e nella tiroide (in collaborazione col dott. Moscatelli) - Bollettino della Reale Accademia medica di Roma, anno XIV, 1888 (pubblicato in « Zeitsch. f. physiol. Chemie. Bd. XII, 1888 »).

Beitraege ueber den Zucker-und Allantoin Gehalt im Harn und im der Ascitesflüssigheit bei Lebercirrhose (in collaborazione col dott. Moscatelli) - Zeitsch. f. physiol. Chemie. Bd. XIII, 1889.

Commemorazione di F. C. Donders - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIV, 1889.

Una nuova applicazione della reazione del Molisch - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIV, 1890 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen, Bd. XIV, 1891 »).

Commemorazione di C. F. G. Krukenberg - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIV, 1890.

Ulteriore reazione dell'acido solfocianico - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIV, 1890 (pubblicata in Moleschott's Untersuchungen, Bd. XIV, 1891 »).

Commemorazione di Ratti - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVI, 1890.

Il vomito nell'oliguria - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVI, 1890, (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen Bd. XIV, 1891 »).

Digitized by Google

La xantocreatinina nell'orina - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVI, 1890 (pubblicata in Moleschott's Untersuchungen. Bd. XIV, 1892 »).

Ueber das Vorkommen von Brenzkatechin in Kaninchenharn bei Lyssa - Virchow's Archiv. Bd. CXXV, vol. III, 1890.

Ricerche sulla diuretina (in collaborazione col dott. Ruggeri) - Riforma medica, vol. IV, 1891.

La glicosuria sciatica sperimentale (in collaborazione col dott. Prò) - Riforma medica, anno VII, 1891.

Gli idrati di carbonio nei liquidi sierosi - Riforma medica, anno VII, 1891.

La formazione della pirocatechina nell'organismo - Riforma medica, anno VII, 1891.

La glicosuria alimentare - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVII, 1892 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1893 »).

L'azione diuretica del lattosio e glucosio (in collaborazione col dott. Vespa) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVIII, 1802 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen Bd. XV, 1893 »).

Ricerche sperimentali sulla glicosuria per ossido di carbonio e per gas illuminante (in collaborazione col dott. Garofolo) - Bollettino della R Accademia medica di Roma, anno XVIII, 1892 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1893 »).

L'azione ipnotica del trionale e tetronale (in collaborazione col dott. Ramoni) - Riforma medica, vol. III, 1892.

L'azione di alcuni colori bleu e violetti derivati dal catrame (in collaborazione col dott. S. Santori) - Annali dell' Istituto d' Igiene di Roma, vol. I, 1892 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen Bd. XV, 1893 »).

L'azione terapeutica del dermatolo, gallato di bismuto basico (in collaborazione col dott. Dutto) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVII, 1892, (pubblicata in « Berliner Klin. Wochenschrift. 1892 »).

Ricerche batteriologiche comparate tra l'azione dello iodoformio, aristolo, dermatolo - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVII, 1893, (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1894 »).

L'azione terapeutica dell' idroclorato di fenocolla (in collaborazione col dott. Geronzi) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVIII, 1893.

L' idroclorato di fenocolla nell' infezione malarica (in collaborazione col dott. Geronzi) - Ibid.

L'argirismo (in collaborazione col dott. Fraschetti) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVIII, 1893 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1894 »).

Digitized by Google

L'azione ipnotica del somnale - etilcloraluretano - (in collaborazione col dott. Memmo) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVIII, 1893.

Il dosaggio dei peptoni (in collaborazione col dott. Dutto) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVIII, 1893 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1894 »).

Studii terapeutici e batteriologici sull'euforina - feniluretano - (in collaborazione col dott. Curti) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVIII, 1893).

L'influenza dei grassi sull'assorbimento di alcuni metalli (in collaborazione col dott. Santori) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVIII, 1893 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1894 »).

Contributo alla terapia delle malattie infettive (in collaborazione col dott. Santori) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XVIII, 1893 pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1894 »).

La formazione dell'allantoina nell'organismo - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIX, 1893 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1894 »).

L' incompatibilità del calomelano con i ioduri nella terapia oculare (in collaborazione col dott. Rosselli) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIX, 1893.

Il diabete pancreatico (in collaborazione col dott. Dutto) - Ibid.

Il sulfonalio nel sudore dei tisici (in collaborazione col dott. Villetti) - Ibid.

L'eliminazione del ferro per l'urina nella malaria (in collaborazione col dott. Jacoangeli) - Riforma medica, 1894.

L' influenza dei disturbi chimici e meccanici della respirazione sulla metamorfosi regressiva (in collaborazione col prof. Polimanti) - Ibid.

L'azione protettiva del fegato contro gli alcaloidi (in collaborazione col dott. Schupfer) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIX, 1894.

L'uso esterno del dermatolo - Ibid.

Il dermatolo in oftalmoiatria (in collaborazione col dott. Rosselli) - Ibid.

Il Nerium Oleander nelle cardiopatie (in collaborazione col dott. Magnanimi) - Ibid.

L'uso dell' ittiolo nei catarri uretro-vescicali (in collaborazione col dott. Villetti) - Ibid.

Il cantaridato di potassio nella cura della tubercolosi (in collaborazione col dott. Coccia) - Ibid.

La metamorfosi regressiva nelle malattie del fegato in rapporto alla tossicità dell'urina (in collaborazione col dott. Villetti) - Ibid.

Digitized by Google

Ricerche ematologiche nell'embrione di pollo (in collaborazione col dott. Ascarelli) - Ibid., 1894, (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1894 ».

Ricerche sul saprolo (in collaborazione col dott. Cappella) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIX, 1894.

La glico-albuminuria rabica - Ibid. 1894 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1894 »).

La tossicità dell'orina nel morbo d'Addison (in collaborazione col dottor Bellati) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIX, 1894 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1895 »).

L'azione antimelliturica del Syzygium Jambolanum (in collaborazione col dott. Leoni) - Ibid. (pubblicata in « Therap. Wochenschr., 1895 »).

La tossicità dell'orina nelle malattie del fegato (in collaborazione col dottor Bellati) - Ibid., 1894 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XV, 1895 »).

L'azione battericida dell'euforina (feniluretano) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XX, 1894 (pubblicata in « Therap. Wochenschr. 1895 »).

Commemorazione del prof. Moleschott - Annuario della R. Università di Roma, 1893-94.

Ricerche sull'analgene (in collaborazione col dott. De Sanctis) - Atti del Congresso internazionale, vol. III, 1894.

Contributo alla fisiologia del digiuno (in collaborazione con i dott. Jacoangeli e Polimanti) - Riforma medica, 1881.

Il valore terapeutico del sangue (in collaborazione col dott. Jacoangeli) - Riforma medica, 1895.

Analisi chimico-batteriologica dell'acqua acidulo-ferruginosa di Castelnuovo di Porto (in collaborazione col dott. Jacoangeli) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXI, 1895.

La tossicità dell'orina avanti e dopo la legatura della vena porta (in collaborazione col dott. Bisso) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXI, 1895 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XVI, 1876 »).

La tossicità della bile del bue e del vitello (in collaborazione col dott. Polimanti) - Ibid.

Ricerche sperimentali sulla glico-lattosuria alimentare (in collaborazione col dott. Festa) - Gazzetta medica di Roma, 1895.

La funzione protettiva del fegato - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXI, 1895 (pubblicata in « Archives Italiennes de Biologie, vol. XXVI »).

La tossicità della bile avanti e dopo la legatura della vena porta (in collabo-

Digitized by Google

razione col dott. Lugli) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXI, 1895 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XVI, 1896 »).

Commemorazione di Felice Hoppe-Seyler - Policlinico, vol. II. M., 1895.

L'orina osteomalacica (in collaborazione col dott. Jacoangeli) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, 1896.

L'urobilinuria malarica - Ibid.

Il ferro nelle feci malariche (in collaborazione col dott. Jacoangeli) - Ibid. (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XVI, 1896 »)

Contributo alla chimica della bile - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXII, 1896 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XVI, 1896 »).

L'azione biologica del biossido d' idrogeno (in collaborazione col dott. Brugnola) - Medicina contemporanea, anno VII, 1896 (pubblicata in « Archives Italiennes de Biologie, vol. XXV, 1896 »).

L'azione biologica della tropococaina (in collaborazione col dott. Santori) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXII, 1896.

Il ricambio materiale nel diabete pancreatico (in collaborazione col dott. Bonanni) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXIII, 1897 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XVII, 1898 »).

L'alimentazione con le paste di granturco e miste (in collaborazione con i dottori Jacoangeli e Bonanni) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXIII, 1897.

L'azione sul ricambio materiale delle acque-acidulo-alcaline - Acqua Santa di Roma - (in collaborazione con i dottori Jacoangeli e Bonanni) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XXIII, 1897 (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XVII, 1898 »).

Sulla resistenza dell'emoglobina agli agenti chimici (in collaborazione col dott. Magnanimi) - Società Lancisiana, anno XVIII, 1898.

L'azione delle acque acidulo-alcaline sul ricambio materiale degli uricemici - Acqua Santa di Roma - (in collaborazione con i dottori Jacoangeli e Bonanni) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, 1898.

Il grado di assimilabilità del pane (in collaborazione con i dottori Jacoangeli e Bonanni) - Ibid. (pubblicata in « Moleschott's Untersuchungen. Bd. XVII, 1898 »).

L'eliminazione degli eteri solforici durante la dieta prevalentemente amilacea (in collaborazione col dott. Bonanni) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, 1898.

L'orina nell' ittero grave (in collaborazione col dott. Bonanni) - Ibid.

Il dosaggio ottico dell'acido salicilico (in collaborazione col dott. Bonanni) - Ibid.

Digitized by Google

I progressi della Farmacologia - Discorso inaugurale. - Annuario della R. Università di Roma, 1899-1900.

La scissione del salolo nell'organismo (in collaborazione col dott. Bonanni) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, 1899.

Influenza della pressione osmotica sulla celerità d'assorbimento dei farmaci nella cavità peritoneale (in collaborazione col dott. Bonanni) - Ibid.

Il grado di assimilabilità del pane - Nota II - (in collaborazione con i dottori Jacoangeli e Bonanni) - Annali d'Igiene sperimentale, 1899.

Lo scambio gassoso polmonare negli animali tiroidectomizzati (in collaborazione col dott. Baldoni) - Annali di Chimica e di Farmacoterapia, 1899.

Contributo alla chimica dei calcoli pancreatici (in collaborazione col dottor Baldoni) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, 1899.

I corpi proteici della tiroide (in collaborazione col dott. Baldoni) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, 1899.

Le sostanze grasse ed inorganiche della tiroide (in collaborazione col dottor Baldoni) - Ibid.

L'eliminazione dell'acido urico durante una dieta prevalentemente amilacea (in collaborazione col dott. Bonanni) - Ibid.

Il dosaggio ottico dell'antipirina, tallina, fenolo (in collaborazione col dottor Bonanni) - Ibid.

L'azione dei cardiocinetici sul cuore embrionale (in collaborazione col dottor Grillo) - Ibid.

Influenza della pressione osmotica sull'assorbimento dei farmaci (in collaborazione col dott. Jacoangeli) - Ibid., 1900.

Meccanismo d'azione dei purganti salini (in collaborazione col dott. Jacoangeli) - Ibid.

Il valore dell'isotonia e tensione osmotica del sangue nelle iniezioni endovenose (in collaborazione col dott. Jacoangeli) - Ibid.

L'azione fisiologica della semicarbazide (in collaborazione con i dottori Rimini e Bonanni) - Ibid.

I processi d'ossidazione e sintesi nell'avvelenamento cronico per cloridrato di cocaina (in collaborazione col dott. Bonanni) - Ibid.

Ricerche sull'Ustilago Maydis (in collaborazione col dott. De Marchis) - Ibid.

L'influenza del pirogallolo sui processi d'ossidazione e di sintesi (in collaborazione col dott. Bonanni) - Ibid.

Il valore della paraldeide come reattivo dello jodio (in collaborazione col dott. Baldoni) - Ricerche di Famacologia sperimentale e di Chimica Fisiologica, vol. VI. Roma.

L'azione fisiologica del bromofencone (in collaborazione col dott. Bonanni) - Archiv. di Farmacologia e Scienze affini, vol. I, 1902.

Digitized by Google

Il dosaggio ottico dell'acido crisofanico (in collaborazione col dott. Bonanni) - Ibid.

Il comportamento in vitro e nell'organismo di alcuni eteri salicilici (in collaborazione col dott. Baldoni) - Ibid.

Influenza dei formaggi sull'eliminazione dell'acido urico (in collaborazione col dott. Baldoni) - Ibid.

Il grado di assimibilità del formaggio (in collaborazione con i dottori Bonanni e Baldoni) - Ibid.

L'azione fisiologica della pernitrosocanfora (in collaborazione con i dottori Rimini e Baldoni) - Ibid.

L'urina nella Corea del Sydenham (in collaborazione col dott. De Marchis) - Ibid.

Influenza dei formaggi sull'eliminazione degli eteri solforici (in collaborazione col dott. Bonanni) - Ibid.

Sull'azione fisiologica del mentone, della mentonossima e del pernitrosomentone (in collaborazione col dott Bonanni) - Ibid.

Contributo alla conoscenza della bile umana (in collaborazione col dott. Bonanni) - Ibid.

L'acido fosfocarnico dei muscoli nell'avvelenamento da veratrina (in collaborazione col dott. Bonanni) - Ibid.

La crioscopia del latte di vacca (in collaborazione col dott. Jacoangeli) - Bollettino della R. Accademia medica di Roma, 1902-1903.

L'azione sul ricambio materiale delle acque acidule-saline-litiose-boriche - Acqua Acetosa di Roma - (in collaborazione con i dottori De Marchis e Baldoni) - Ibid.

Rundschau der italienischen Literatur in Maly's Jahresbericht ueber die Fortschrifte der Thierchemie - Wiesbaden.

Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Thiere (in collaborazione col prof. Fubini) - Roth. E. - Giessen.

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott.ri E. Rimini ed A. Bonanni

L'AZIONE FISIOLOGICA DELLA SEMICARBAZIDE

Digitized by Google

Digitized by Google

Dottori E. RIMINI ed A. BONANNI. — L'azione fisiologica della semicarbazide.

Scopo del presente lavoro è di studiare l'azione fisiologica della semicarbazide, la quale, per quanto ci consta, sino ad ora, è stata oggetto di ricerche puramente chimiche.

La sua formula è la seguente:

$$H_2N - CO - NH - NH_2$$

Essa, s'ottiene in piccola quantità, come prodotto intermediario, allorquando si cerca di passare dall'amido guanidina all' idrazina, per azione degli alcali e degli acidi diluiti.

$$C \begin{cases} NH - NH^2 \\ = NH \\ NH^2 \end{cases} + H^2O = CO \begin{cases} NH - NH^2 \\ NH^2 \end{cases} + NH^3$$

Inoltre si ha per l'azione del cianato di potassio sui sali d' idrazina (Thiele), oppure facendo reagire l' idrato d' idrazina coll'urea (Curtius e Heidenreich) od anche per riduzione della nitrourea (Thiele ed Heuser). Questo prodotto, che può considerarsi come un' amidourea, ha carattere basico più accentuato dell'urea per l' introduzione di un gruppo NH^2 nella molecola di questa. Ha grande affinità per le aldeidi ed i chetoni, e, con molte di queste sostanze, dà dei prodotti cristallini. Questo ne spiega l'uso abbastanza esteso nei laboratori chimici, tantochè, presentemente, i suoi sali sono divenuti prodotti commerciali.

Digitized by Google

La semicarbazide, con grande facilità, si scompone per azione degli acidi ed alcali diluiti, dando origine ad una base più stabile, l' idrazina, conformemente all'equazione:

$$NH^2 - CO - NH - NH^2 + H^2O =$$
$$= CO^2 + NH^3 + H^2N - NH^2$$

Invece, con un ossidante energico, quale sarebbe l'acido iodico, la decomposizione procede oltre, poichè l' idrazina che alla sua volta si forma, viene decomposta con produzione d'acqua ed azoto (1).

Analogamente poi all'idrossilamina ed all' idrazina, la semicarbazide ha forte potere riducente. Ed è per questo suo carattere che ci siamo indotti ad iniziare l'esperienze, indagando anzitutto l'azione che il cloridrato di semicarbazide (2) esercita sul sangue *in vitro,* e precisamente sulla sua sostanza colorante. Se, infatti, ad una soluzione diluita di sangue s'aggiungono alcune goccie di una soluzione concentrata di cloridrato di semicarbazide o meglio ancora un po' del sale in cristalli, ben presto si nota che il colore rosso chiaro del sangue si converte in gialliccio.

All'esame spettroscopico s'osserva un graduale indebolimento delle strie caratteristiche dell'ossiemoglobina, sino alla loro scomparsa completa, senza che vengano sostituite da altre bande d'assorbimento.

Se ora alla soluzione sanguigna, previamente trattata, come si è detto, con il cloridrato di semicarbazide, s'aggiunge del solfuro ammonico, è dato d'osservare da principio lo spettro dell'emoglobina ridotta, poi, in modo caratteristico, quello dell'ematina ridotta. Invece, il sangue tolto ad un animale intossicato con la semicarbazide non presenta alcuna alterazione, ed allo spettroscopio si notano le due bande d'assorbimento dell'ossiemoglobina, come nel sangue normale.

Non abbiamo creduto opportuno d' indagare, analogamente

(1) In una prossima nota dimostrerò come questa reazione da me trovata possa essere utilizzata per dosare volumetricamente la semicarbazide.

E. Rimini.

(2) Il prodotto adoperato proveniva dalla casa Kahlbaum.

Digitized by Google

a quanto fecero Raimondi e Bertoni (1) per l'idrossilamina, se esistessero nitriti nel sangue degli animali avvelenati con semicarbazide per il fatto che, già a priori, ciò era da escludersi. Ed invero, mentre l'idrossilamina per azione d'alcuni ossidanti dà origine all'acido nitrico e nitroso, all'azoto ed acido iponitroso, che alla sua volta si scinde in acqua e protossido d'azoto; l'idrazina e la semicarbazide si scompongono, la prima in acqua ed azoto, la seconda in acqua, azoto, ammoniaca ed anidride carbonica.

L'azione fisiologica della semicarbazide fu studiata su diversi animali e cioè rane, piccioni, cavie, conigli e cani.

a) ***Esperienze sulle rane.***

Tutte l'esperienze sono state fatte su ranocchi maschi *(rana esculenta)* di media taglia e del peso di 30 gr. circa.

Esperienza I. — Ad una rana esculenta s'iniettano nei seni linfatici del dorso mgr. 7 di sostanza.

30 minuti dopo l'iniezione. — È vivace, salta energicamente se stimolata, conserva i movimenti volontari; il respiro è regolare; messa a giacere sul dorso subito ripiglia la posizione normale.

Dopo 4 ore. — Conserva sempre i movimenti pronti e vivaci.

Dopo 6 ore. — Lo stesso stato, ma il giorno dopo muore alle ore 4 $^1/_2$ pomeridiane.

Esperienza II. — Ad una rana esculenta s'inietta 1 centigr. di sostanza.

30 minuti dopo l'iniezione. — Salta se stimolata; tenta fuggire dal disotto della campana ove è tenuta in osservazione.

Dopo 1 ora. — Lo stesso stato.

Dopo 2 ore. — Si mostra un poco più tranquilla; i movimenti volontari sono più rari; risponde con qualche indugio agli stimoli ed i salti sono meno lunghi del normale.

Dopo 2 ore e 20'. — Togliendo la campana che la copre, non fugge.

(1) Raimondi e Bertoni. - *Sull'azione tossica dell'idrossilammina.* - Annali universali di medicina, vol. 259, p. 96, 1882.

Id. - *Nuove ricerche sull'azione biologica e tossica dei sali d'idrossilammina.* - Annali di Chimica e Farmacologia, p. 102, 1890.

Digitized by Google

Dopo 2 ore e 35'. — È quasi immobile; se stimolata tenta invano di saltare; messa sul dorso è incapace di sollevarsi. I movimenti respiratori sono debolissimi.

Dopo 2 ore e 45'. — È immobile e tranquilla. Tiene gli arti posteriori leggermente divaricati e distesi e poggia con tutto il ventre sul tavolo. Eccitata meccanicamente non reagisce. Completa insensibilità al dolore. I nervi ed i muscoli reagiscono bene alla corrente indotta, anche debole.

Dopo 3 ore. — Sembra morta; messo il cuore allo scoperto si vedono ancora delle deboli e rare contrazioni. La rana muore dopo 4 ore d'osservazione. L'arresto del cuore avviene in diastole.

Esperienza III. — Ad una rana esculenta s'iniettano centig. 2 di sostanza.

30 minuti dopo l'iniezione. — Conserva tutti i movimenti volontari; è vivace, se vede avvicinarsi la pinza salta energicamente; riflessi normali.

Dopo 1 ora. — Incomincia a mostrarsi impigrita, salta male; dopo il salto gli arti posteriori rimangono distesi e li retrae lentamente. Messa sul dorso è incapace di sollevarsi. Pizzicata in una zampa fa lievi movimenti di reazione.

Dopo 1 ora e 25'. — Sta cogli arti rilasciati. Sospendendola per gli arti anteriori, lascia penzolare i posteriori; i riflessi sono quasi aboliti; si ha qualche contrazione clonica agli arti posteriori, quando si stimola, ovvero, quando sospesa per un arto, si fa cadere di peso sul tavolo. Si lascia mettere sul dorso senza reagire.

Dopo 1 ora e 40'. — È completamente paralizzata, non reagisce agli stimoli meccanici: è insensibile al dolore. I nervi ed i muscoli reagiscono alla corrente indotta, anche debole.

Dopo 2 ore. — La rana è perfettamente inerte e placida; i movimenti respiratori che andarono man mano scemando, cessano completamente. Si ha sempre la reazione elettrica dei nervi e dei muscoli. Aperto il torace, il cuore pulsa debolmente.

Dopo 3 ore. — Il cuore, che è andato sempre più indebolendosi, si arresta in diastole.

Che questi fenomeni di paralisi siano d'origine centrale si dimostra coll'isolare, mediante legatura, un arto; esso esattamente si comporta come il resto del corpo in cui circola il farmaco. Quando i riflessi cessano dal prodursi eccitando la parte avvelenata, non si possono ridestare eccitando quella sana; e quando i movimenti nella parte avvelenata sono scemati od aboliti, si scorgono in eguale misura scemati od aboliti nell'arto illeso. Del pari, se in una rana si lega l'aorta addominale

Digitized by Google

e poi s' inietta la sostanza nella regione degli arti anteriori, si osservano dei fenomeni d'avvelenamento in tutto il corpo.

Durante il periodo di scomparsa dei riflessi, i nervi motori, come si disse, rispondono bene agli eccitamenti elettrici, così pure i muscoli. L'eccitabilità del nervo non scema neppure nel periodo più acuto dell'avvelenamento; la stessa corrente, che applicata sul nervo dell'animale sano è appena sufficiente a determinare una contrazione nel muscolo relativo, basta anche a produrre la contrazione, quando l'animale è avvelenato. Prendendo dei tracciati miografici, prima e dopo l'azione del farmaco, si rileva che, tanto l'eccitazione indiretta come la diretta del muscolo non presentano alcuna differenza. Questi fatti, constatati ripetute volte, dimostrano che la paralisi è esclusivamente limitata ai centri.

Da quanto precede, si vede che, nella rana, il primo fenomeno è la perdita dei movimenti volontarii, poi l'abolizione dei riflessi e dei movimenti ioidei, da ultimo l'arresto del cuore.

Per quanto riguarda l'azione della semicarbazide sul cuore, subito dopo l'iniezione di una quantità sufficiente di farmaco, notasi non solo un rallentamento notevole e progressivo dei battiti cardiaci, ma questi addivengono anche più rari e più deboli. Colla diminuzione nella frequenza, e con la fiacchezza nelle contrazioni, s'accompagna spesso un'irregolarità ritmica.

Se s'esperimenta sul cuore di rana, isolato dal corpo dell'animale, non s'osserva più alcuna variazione, sia nella frequenza che nella forma delle contrazioni cardiache. Del pari, s'osserva lo stesso risultato negativo se, isolato accuratamente il cuore dagli altri tessuti, mercè una doccia di carta pergamena, vi si lascino cadere delle goccie d'una soluzione di semicarbazide. Siccome, rispetto alla muscarina ed all'atropina il cuore, che ha già risentito l'azione della semicarbazide, si comporta come un cuore normale, è lecito dedurre che, al pari dell'idrazina, la semicarbazide agisca principalmente sul bulbo.

b) Esperienze nei piccioni.

Esperienza IV. — Ad un piccione di Kg. 0,447 s'iniettano 18 centig. di sostanza.

Digitized by Google

30 minuti dopo l'iniezione. — Non si riscontra nulla di notevole. Il cuore pulsa regolarmente.

Dopo 1 ora. — L'animale è un po' irrequieto.

Dopo 1 ora e 30'. — L'irrequietezza va aumentando, ora si dà ad una corsa sfrenata, agitando le ali semi-aperte e tenendo il becco aperto, ora s'arresta bruscamente.

Dopo 1 ora e 40'. — L'agitazione è estrema, l'animale corre qua e là senza direzione, urtando contro gli ostacoli, tenendo le zampe semiflesse e la coda allargata strisciante sul suolo. Bruscamente stramazza a terra, torce convulsivamente il collo tenendo aperto il becco. I battiti cardiaci sono impercettibili.

Dopo 1 ora e 50'. — Cessa alquanto questo stato d'agitazione. L'animale è debole; respira a becco aperto, il cuore pulsa a periodi irregolari.

Dopo 1,55'. — Nuovo accesso convulsivo.

Dopo 2 ore. — Le convulsioni sono cessate. L'animale giace sul fianco.

Dopo 2,10'. — Nuovo accesso.

Dopo 2,30'. — L'animale muore in un accesso convulsivo. All'autopsia si trova il cuore pieno di sangue.

c) *Esperienze sulle cavie.*

Esperienza V. — Ad una cavia di Kg. 0,562 s'iniettano 22 centigr. di sostanza.

30 minuti dopo l'iniezione. — L'animale cammina normalmente ed il cuore pulsa regolarmente.

Dopo 1 ora e 40'. — Comincia a divenire irrequieto; al minimo rumore si spaventa e trasalta. Il cuore pulsa irregolarmente.

Dopo 1 ora e 50'. — Agitazione estrema, l'animale presenta un tremito generale.

Dopo 1 ora e 55'. — Cade sul fianco, presentando dapprima dei movimenti di masticazione, poi delle convulsioni cloniche della testa e dei muscoli della testa, che si estendono a tutto il corpo.

Dopo 2 ore. — Gli accessi convulsivi si ripetono e si susseguono a corti intervalli, ciascuna volta incominciando con movimenti bruschi e particolari della testa.

Dopo 2 ore e 15'. — L'animale è tranquillo, ma in preda a continuo tremito.

Dopo 2 ore e 25'. — Nuovo accesso convulsivo; la bocca è continuamente aperta per contrazioni cloniche; i battiti del cuore addivengono più lenti e più deboli, la respirazione fortemente dispnoica. Emissione d'orina.

Dopo 2 ore e 40'. — Durante un forte accesso di convulsioni cloniche, diffuso a tutti i muscoli, l'animale soccombe. Il cuore è arrestato in diastole.

Digitized by Google

d) *Esperienze nei conigli.*

Esperienza VI. — Ad un coniglio di Kg. 1,350 s'iniettano 45 centigr. di cloridrato di semicarbazide.

30 minuti dopo. — Nulla di notevole, l'animale è vispo e tranquillo.

Dopo 1 ora. — Addiviene irrequieto e cammina rinculando.

Dopo1 ora e 10'. — Andatura incerta e barcollante; gli arti anteriori addivengono paretici.

Dopo 1 ora e 20'. — Il coniglio poggiato col muso e col ventre sul suolo si muove solo allorchè è eccitato.

1 ora e 40'. — Leggere scosse muscolari e tremore del capo.

Dopo 2 ore. — Bruscamente cade sul fianco: incominciano le convulsioni cloniche ai muscoli del capo ed agli arti, prima anteriori e poi posteriori. Le orecchie son tirate indietro contro la testa, il cuore pulsa irregolarmente.

Dopo 2,10'. — Finito l'accesso, l'animale rimane disteso sul fianco. La bocca è continuamente aperta per contrazioni cloniche; tremore dei muscoli delle pinne del naso.

Dopo 2 ore e 20'. — Nuovo accesso.

Dopo 2,35'. — Rinnovatosi l'accesso con maggiore intensità, l'animale muore. Il cuore è arrestato in diastole.

e) *Esperienze nei cani.*

Esperienza VII. — Ad un cane del peso di kg. 3,210 s' inietta sotto la pelle, 1 gr. di sostanza.

15 minuti dopo l'iniezione. — Nessun sintomo degno di nota. Il cuore batte regolarmente.

Dopo 35 minuti. — Violento conato di vomito ed emissione di liquido schiumoso biancastro.

45 minuti. — Nuovo accesso di vomito di materia liquida, vischiosa, giallastra.

Dopo 1 ora. — La fisionomia del cane è cangiata, esso si mostra come un animale che abbia grande spavento. Diviene irrequieto ed al minimo rumore si spaventa e trasalta. Nuovo conato di vomito ed emissione di materia liquida giallastra.

Dopo 1 ora e 10'. — L'animale presenta un'estrema agitazione e cerca di fuggire; ora si slancia ad una corsa sfrenata, ora s'arresta e cammina indietreggiando. Presenta un tremito generale.

Dopo 1 ora e 15'. — L'agitazione sempre più aumenta, emette forti grida; incoordinazione caratteristica dei movimenti; sguardo fisso.

Digitized by Google

L'animale cerca di reggersi sulle zampe, ma non vi riesce, essendo gli arti in preda a scosse convulsive.

Dopo 1 ora e 20'. — Bruscamente cade sul fianco, le orecchie sono tirate indietro contro la testa, ed i muscoli del dorso presentano energiche contratture. Sopravvengono delle convulsioni cloniche dagli arti anteriori, che s'estendono ai posteriori. La bocca è continuamente aperta per contrazioni cloniche dei muscoli. Grande quantità di bava scola dalla bocca.

Dopo 1 ora e 25'. — È cessato l'attacco. L'animale si rialza ma è fiacco ed abbattuto.

Dopo 1 ora e 30'. — Nuovo accesso convulsivo, più grave del precedente. L'animale emette orina e feci. Il respiro è affannoso e le pulsazioni cardiache addivengono sempre più deboli ed irregolari.

Gli accessi si succedono frequenti, con intervalli di 5 minuti.

Dopo 1 ora e 45'. — Sopravviene un nuovo accesso convulsivo, d'intensità maggiore dei precedenti e di più lunga durata. Il respiro è stertoroso ed i battiti cardiaci appena percettibili. L'animale muore. Il cuore è arrestato in diastole.

Esperienza VIII. — Ad un cane di Kg. 3,400, il 26 maggio si recide il midollo spinale al disopra del nodulo lombare. Il 27 si inietta sotto la cute 1 gr. di sostanza. Dopo circa mezz'ora dall' iniezione incominciano dei conati di vomito ed 1 ora e 15' circa dopo si presentano gli accessi convulsivi limitati alla testa, alle orecchie ed agli arti anteriori. Gli arti posteriori rimangono completamente immobili. Per evitare ogni dubbio sulla maggiore o minore integrità del midollo spinale s' inietta una dose adeguata di nitrato di stricnina e subito appaiono gli accessi convulsivi, tipici dell'alcaloide, in uno dei quali l'animale muore.

In base alle riferite esperienze, dal punto di vista generale, si può ritenere che i sintomi dell'intossicazione per semicarbazide, nelle differenti specie animali, com'era da prevedersi, in alcun punto essenziale differiscono da quelli che Baldi (1) e Lazzaro (2) han dato come caratteristici dell' intossicazione per idrazina e cioè dei disturbi cardiaci ed accessi convulsivi.

(1) D. Baldi. - *Azione fisiologica dell'idrazina.* - Archivio di Farmacologia e Terap., vol. I., p. 230, 1893.

(2) C. Lazzaro. - *Sulla azione fisiologica dell'idrazina.* - Archivio di Farmacologia e Terap., vol. I., p. 168, 1893.

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI

I PROCESSI D'OSSIDAZIONE E SINTESI NELL'AVVELENAMENTO CRONICO PER CLORIDRATO DI COCAINA

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A BONANNI. — I processi d'ossidazione e sintesi nell'avvelenamento cronico per cloridrato di cocaina.

Il Daddi (1), in seguito ad alcune ricerche sul sistema nervoso degli animali lentamente avvelenati col cloridrato di cocaina, sia alimentati che digiuni, venne alla conclusione seguente: *le alterazioni prodotte dal cloridrato di cocaina dipendono, in parte, dall'azione diretta del veleno sul sistema nervoso, in parte dalle modificazioni del ricambio materiale.*

Quindi, seguendo questa traccia, m'accinsi a studiare le condizioni del ricambio nutritivo dei tessuti negli animali cronicamente avvelenati col ricordato farmaco.

Ma, prima di procedere a speciali ricerche sulle condizioni del ricambio, mi è sembrato necessario d'incominciare uno studio sulle attività generali del metabolismo, rendendomi specialmente conto dei processi d'ossidazione e sintesi.

Nell'intento di determinare il grado delle ossidazioni organiche, mi servii sia del metodo di valutazione dello zolfo eliminato coll'urina, sia dell'osservare quanto del fenolo, introdotto nell'organismo, venisse ossidato, e tutto ciò sia prima, come durante l'intossicazione cocainica.

A valutare le due varietà di solfo (solfo totale e neutro) seguii i noti metodi del Salkowski. Per il dosaggio del fenolo,

(1) L. Daddi. - *Sulle alterazioni delle cellule nervose nell'avvelenamento cronico da cocaina.* - Clinica Moderna, an. IV.

Idem. - *Sulle alterazioni del sistema nervoso centrale nell'avvelenamento lento da cloridrato di cocaina.* - Lo Sperimentale, an. LIII, p. 50, 1899.

Digitized by Google

non ossidato, emesso colle urine, m'attenni a quanto recentemente ha prescritto il Neuberg (2). Ho paragonato i risultati ottenuti con quelli che vengono forniti dal metodo spettrofotometrico, di cui ho parlato in altro mio recente lavoro (3).

Nell'interesse poi di farmi un'idea dello stato dei processi di sintesi, ricercai il modo di comportarsi dell'unione dell'acido solforico, che si forma nell'organismo, col fenolo introdottovi. I solfoeteri che ne derivano erano determinati col metodo del Salkowski.

In altrettanti quadri sintetici (vedi tab. I-VI) riassumo l'esperienze fatte sul cane, tenuto a dieta costante, per qualità e quantità, seguendo l'ordine d'idee di cui già ho tenuto parola. L'animale veniva intossicato mercè ripetute iniezioni ipodermiche di cloridrato di cocaina sintetica della casa Merk di Darmstadt. In principio, sull'esempio del Daddi, iniettai piccole quantità di farmaco, quindi, poco alla volta, a seconda della reazione che presentava l'animale, ne aumentai gradualmente la dose.

Tabella I. — Cane normale A.

Data	*Peso dell'animale* Kg.	*Quantità urina in ccm.*	*Solfo contenuto nell'urina*		*Somma* a + b	*Solfo neutro °/₀ rispetto al solfo totale*
			a) *eliminato come* H^2SO^4	b) *eliminato come solfo neutro*		
1 maggio 1900	7,290	295	0,1820	0,0633	0,2453	25,3
3 » »	»	300	0,1419	0,0544	0,1963	27,7
5 » »	»	255	0,1940	0,0582	0,2522	23,07

(2) E. Neuberg. - *Ueber die quantitative Bestimmung des Phenols im Harn.* - Zeitschr. f. physiol. Chemie., Bd. XVIII, p. 122, 1899.

(3) A. Bonanni. - *Il dosaggio ottico dell'antipirina, tallina e fenolo.* - Bull. della R. Accad. Med. di Roma. an. XXVI, p. 225, 1900.

Digitized by Google

Tabella II. — Cane A di Kg. 7,290. — Durante il periodo cocainico ricevette complessivamente gr. 0,965 di cloridrato di cocaina. — Visse 13 giorni.

Data	*Peso dell'animale* Kg.	*Quantità urina in ccm.*	*Solfo contenuto nell'urina* a) *eliminato come* H^2SO^4	b) *eliminato come solfo neutro*	*Somma* a + b	*Solfo neutro % rispetto al solfo totale*
12 maggio 1900	. .	320	0,2143	0,0980	0,3123	31,3
14 » »	7,262	280	0,2482	0,1215	0,3697	32,8
16 » »	. .	302	0,2600	0,1420	0,4020	35,3
18 » »	7,200	291	0,2982	0,2010	0,4992	40,2
20 » »	7,192	263	0,3081	0,2246	0,5327	42,1

Tabella III. — Cane normale B.

4 maggio 1900	3,798	285	0,560	0,158	0,718	22,0
6 » »	»	215	0,652	0,196	0,848	23,1
8 » »	»	189	0,588	0,200	0,788	25,4
10 » »	»	322	0,715	0,221	0,936	23,6

Tabella IV. — Cane B di Kg. 3,798. — Durante il periodo cocainico ricevette complessivamente gr. 0,498 di cloridrato di cocaina. — Visse 6 giorni.

14 maggio 1900	. .	300	0,680	0,309	0,989	31,2
16 » »	3,700	380	0,694	0,291	0,985	29,5
17 » »	3,610	298	0,700	0,315	1,015	31,0
18 » »	3,598	278	0,658	0,302	0,960	31,5

Digitized by Google

TABELLA V — **Cane normale C.**

Data	*Quantità urina in ccm.*	*Fenolo iniettato gr.*	*H^2SO^4 accoppiato gr.*	*Fenolo eliminato gr.*
12 maggio 1900 . .	280	. . .	0,0806	manca il fenolo
14 » » . .	229	. . .	0,0535	» »
15 » » . .	300	1,00	0,0702	» »
16 » » . .	273	. . .	0,7472	0,7321
18 » » . .	210	. . .	0,0675	manca il fenolo
20 » » . .	199	1,00	0,0723	» »
22 » » . .	256	. . .	0,6998	0,6999
24 » » . .	210	. . .	0,0545	manca il fenolo
26 » » . .	212	0,40	0,2799	0,2680
30 » » . .	200	. . .	. . . .	. . . . .

TABELLA VI. — **Cane C.** di Kg. 4,598. - Durante il periodo cocainico ricevette complessivamente gr. 0,809 di cloridrato di cocaina. - Visse 9 giorni. Alla fine dell'esperienza pesava Kg. 3,001.

2 giugno 1900 . . .	335	. . .	0,0481	manca il fenolo
3 » » . .	480	1,00	0,0551	» »
4 » » . .	370	. . .	0,3998	0,7998
5 » » . .	358	. . .	0,0510	0,0272
6 » » . .	365	0,40	0,0516	manca il fenolo
7 » » . .	328	. . .	0,2066	0,3198

Del pari, nel corso di queste esperienze, volli rendermi conto delle oscillazioni quantitative dell'emoglobina degli animali, prima e durante l'avvelenamento cronico. E la determinazione quantitativa della materia colorante degli eritrociti venne praticata col metodo spettrofotometrico del Vierordt (4) e

(4) VIERORDT. - *Die Anwendung des spectralapparates zur Photometrie der Absorptionsspectren.* - Tübingen, 1873.

Digitized by Google

Krüss (5), ed all'uopo mi servii dello spettrofotometro di quest'ultimo autore.

Nelle tabelle VII-X trascrivo i dati ottenuti.

TABELLA VII. — **Cane normale A.**

Data	*Ossiemoglobina in 1 ccm. di sangue gr.*	*Ossiemoglobina per cento*
1 maggio 1900. .	0,1394	13,94
3 » » . .	0,1298	12,98
5 » » . .	0,1470	14,70
11 » » . .	0,1500	15,00

TABELLA VIII. — **Cane A cocainizzato.**

12 maggio 1900. .	0,1224	12,24
14 » » . .	0,0998	9,98
16 » » . .	0,1145	11,45
18 » » . .	0,0959	9,59
20 » » . .	0,0809	8,09

TABELLA IX. — **Cane B normale.**

4 maggio 1900. .	0,1581	15,81
6 » » . .	0,1492	14,92
8 » » . .	0,1522	15,22
10 » » . .	0,1399	13,99

TABELLA X. — **Cane B cocainizzato.**

14 maggio 1900. .	0,1340	13,40
16 » » . .	0,1266	12,66
17 » » . .	0,1010	10,15
18 » » . .	0,0982	9,82

(5) KRÜSS - *Kolorimetrie und quantitative spektralanalyse.* - Hamburg und Leipzig, 1891

Digitized by Google

Dall'assieme delle cose riferite, dagli studi fatti e dai risultati ottenuti, mi credo autorizzato a concludere quanto appresso:

a) Negli animali, lentamente avvelenati con il cloridrato di cocaina, havvi, rispetto al valore normale, un notevole e costante aumento della quantità totale dello zolfo eliminato. Infatti, mentre nel cane *A*, la media quantitativa giornaliera dello zolfo eliminato, prima dell'intossicazione, era di gr. 0,231, durante l'intossicazione raggiungeva gr. 0,423; nel cane *B*, esso da gr. 0,827 *pro die* saliva a gr. 0,987.

b) L'accresciuta eliminazione dello zolfo totale indica che, nell'organismo dell'animale intossicato, si verifica un rilevante aumento nella disintegrazione del materiale proteico.

c) In condizioni normali, rispetto al solfo totale, l'eliminazione del solfo neutro, fra i singoli animali, presenta delle variazioni individuali che nello stesso soggetto, punto sono giornalmente rilevanti.

d) Nell'animale intossicato, nel rapporto fra solfo neutro e solfo acido, si rileva una costante deviazione dal grado normale, si ha quindi un decremento nei processi ossidativi dei tessuti.

e) Il comportamento del fenolo introdotto nell'organismo è conforme alla precedente conclusione. Infatti, rispetto ai dati normali, nell'animale intossicato, s'osserva un aumento del fenolo eliminato colle urine, la di cui unione sintetica coll'acido solforico, in seguito all'amministrazione della cocaina, s'effettua con diminuita energia. E ciò chiaramente mostra che, durante l'intossicazione, parallelamente ai processi d'ossidazione, s'affievoliscono anche i processi sintetici.

f) La quantità giornaliera degli eteri solforici, indipendentemente dalle iniezioni ipodermiche di fenolo, appare diminuita.

g) Il tasso emoglobinico degli animali, durante la lenta propinazione dell'alcaloide, costantemente decresce. E ciò pienamente collima con le recenti ricerche dell' Albertoni (6) sul decremento dell'ossigeno mobile del sangue durante l' intossicazione cocainica.

(6) P. Albertoni. - *Intorno all' influenza di alcune sostanze sull'ossigeno mobile del sangue.* - Rendiconto delle sessioni della R. Accad. delle Scienze dell' Istituto di Bologna. - Nuova serie, vol. III, p. 74, 1898-99.

Digitized by Google

Dott. F. DE MARCHIS

RICERCHE SULL' "USTILAGO MAYDIS"

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. F. DE MARCHIS, — Ricerche sull' « Ustilago maydis ».

Tra le molte sostanze che vennero proposte come succedanee della segala cornuta v' ha l'*Ustilago maydis*, che, quantunque botanicamente abbastanza conosciuto, purtuttavia è ancora poco o punto noto sotto il riguardo chimico e farmacológico. Mentre, dal punto di vista terapeutico, trovasi iscritto nella Farmacopea degli Stati Uniti d'America (1), e, come si legge nel suo Commentario (2), l' indicazioni e le controindicazioni sono simili a quelle della segala cornuta: sopra essa però possederebbe il vantaggio d'aumentare la forza delle contrazioni uterine, senza prolungarne la durata. Per tali ragioni quindi le contrazioni causate dall'*Ustilago maydis* sarebbero meno continue di quelle prodotte dalla segala, simulando, col loro carattere intermittente, le doglie naturali. Oltre a ciò l'*Ustilago* sarebbe circa il cinquanta per cento più a buon mercato della segala cornuta. Ma, come dice il Giacosa (3), fino a che non si abbiano nuovi studi è bene di sospendere ogni giudizio sulla utilità ed usi della droga. Ed infatti mancano in proposito delle indagini farmacologiche particolareggiate per costruire una base sperimentale

(1) *Therapeutic Handbook of the United States Pharmacopoeia.* - London, p. 346, 1884.

(2) *A companion to the United States Pharmacopoeia being a Commentary on the Latest Edition of the Pharmacopoeia.* - London, p. 1008, 1884.

(3) P. Giacosa. - *Trattato di materia medica*, p. 437, 1893.

Digitized by Google

solida a sostegno dell'edifizio terapeutico, che, già da parecchi anni, in base a pura osservazione clinica, hanno eretto numerosi ginecologi americani.

Ed è quindi di fronte alla mancanza quasi completa di notizie riguardanti l'azione fisiologica della droga, che dal mio maestro professor Colasanti, fui invitato ad intraprenderne lo studio, accordandomi, con particolare benevolenza, ospitalità nel suo laboratorio farmacologico sperimentale.

Ma, prima d'esporre le ricerche fatte con la guida del citato maestro, passerò rapidamente in rivista le notizie botaniche, chimiche, sperimentali e cliniche, che, intorno all'argomento, abbiamo finora potuto raccogliere.

Notizie botaniche. — (Vedi tav. I e II).

L'*Ustilago maydis* è un fungo parassita del grano turco (*Zea Mais*). In Italia è conosciuto sotto il nome di *carbone del grano turco, gozzo del frumentone, cangrena del grano turco;* in Francia con quello di *Charbon* od *Ergot du Mais;* in Germania vien detto *Maisbeulenbrand* o *Maisbrand;* in Inghilterra *Corn Ergot* o *Corn Smut.*

Quantunque appartenga alle ustilaginee, e botanicamente nulla abbia a che vedere con la segala cornuta, purtuttavia, in America, è nominato *cornsmut* ed in Germania *Kornmutter,* denominazione che, come è nôto, da secoli viene usata quale sinonimo di *Mutterkorn* (segala cornuta). Questa falsa denominazione è provenuta dal fatto che, in America, da molti anni, l'*Ustilago maydis* viene terapeuticamente usato in luogo della segala cornuta.

L'*Ustilago maydis* si manifesta su tutte le parti del mais, e, producendo deformità più o meno notevoli, dà luogo ad escrescenze e tumori, di figura sferica od elissoidale o del tutto irregolari; di variabilissima grandezza, i tumori, da pochi millimetri di diametro, raggiungono quello di una testa di feto a termine, del peso, qualche volta, di molti chilogrammi. Allorchè compaiono, tutte l'escrescenze sono molto piccole; esse

Digitized by Google

si sviluppano, poco a poco, fino ad ottenere il volume che presentano a maturità completa.

Gli organi laminari della pianta, e specialmente le squame o bratte che cingono l'infiorescenza femminile, sono la sede preferita dei tumori, nonchè la stessa infiorescenza e le foglie vicine della spiga; però, quantunque con meno frequenza, compaiono anche sugli organi assili (particolarmente sul culmo, in prossimità dei nodi) e nell'infiorescenze maschili.

Dapprincipio i tumori hanno un colore bianco azzurrognolo, quasi perlaceo, sono lisci e lucenti, di consistenza carnosa; in seguito assumono un tinta plumbea, che poi si fa intensamente bruna, si rammolliscono, s'aprono, si disseccano, e, quando il disseccamento è completo, si riducono ad un ammasso filamentoso, nero, formato dagli avanzi del tumore, ripieno di spore che si distaccano in forma di polvere.

Le spore sono globose o lievemente ellittiche, hanno un diametro di 8-13 micre: il loro episporio è di colore giallo-bruno, translucido ed ornato di tenui aculei; viste in massa, sono di colore bruno-marrone.

Riguardo il modo di propagazione, dalle ricerche del Brefeld (4) si sa che le spore dell'*Ustilago maydis,* cadute sul terreno, allorchè incontrano delle materie organiche in putrefazione, specialmente del letame fresco di stalla, vi germogliano dando luogo a tenui e brevi filamenti, ramificati e septati, i quali costituiscono il così detto *promicelio.* Su questi, all'apice, e lateralmente ove sono i sedimenti, ben presto, si formano degli organi particolari di propagazione a forma di fuso, detti *conidii* o *sporidioli,* che, moltiplicandosi rapidamente per gemmazione, si succédono l'uno all'altro, mantenendosi, come i grani di un rosario, uniti per l'estremità più ristretta. Essi possono continuare a moltiplicarsi indefinitamente, finchè non le manchi il nutrimento o finchè restino immutate le condizioni dell'ambiente esterno. Ma se nella terra, ove questi fenomeni s'avverano, vengono a svilupparsi delle pianticelle di grano turco, i conidii, cessando di moltiplicarsi, danno invece luogo ad altret-

(4) Brefeld. - Citato dal Cugini: *Il carbone del grano turco.* - Bollettino della R. Stazione agraria di Modena. - Nuova Serie, vol. X, p 79, 1891.

Digitized by Google

tanti *fili micelici* che, penetrando nelle giovani pianticelle, ed in esse sviluppandosi, le seguono nell'accrescimento, finchè attaccano un organo speciale, da cui traggono il necessario nutrimento. Nei punti in cui il micelio si localizza, gli elementi anatomici dei tessuti risentono uno speciale stimolo, in seguito di che s' ipertrofizzano ed aumentano di numero, dando origine al tumore, entro il quale si producono le spore. Ciò accade in modo che il micelio, septato, ramoso, incolore, col contenuto scavato da numerosi vacuoli, nell' interno delle cellule forma degli austori di figura irregolare, a mezzo dei quali assorbe il nutrimento. Dipoi, dal micelio, nascono i *filamenti sporogeni*, a membrana gelatinosa, incolori, i quali, nell' interno delle cellule dei tumori, si raccolgono in masse grumose, le quali si trasformano nelle *spore*, che, dapprima incolori, si colorano di poi, a poco a poco, e quindi, distaccandosi dai filamenti che le hanno generate, si rendono libere. Tutto ciò spiega l' insuccesso avuto da coloro che han tentato d' infettare direttamente il mais col carbone, imbrattandone colle spore i semi, giacchè, in questo caso nel terreno, si trovano, in condizioni poco favorevoli al loro sviluppo. Del pari questo fatto dimostra il vantaggio che s'avrebbe se s'evitasse di spargere nei campi il letame fresco, costituendo questo il più conveniente ed adatto substrato per la prima fase di svolgimento delle spore.

Il carbone del mais s' incontra in tutti i paesi ed in tutte l'annate: secondo Bonafous (5) e Tulasne (6), indifferentemente si manifesta sotto l' influenza dell'umidità e della siccità e su terreni di natura diversa, scoperti ed ombreggiati; altri autori però ammettono che sia più frequente nelle località umide e nelle annate piovose. Ciò venne anche dimostrato dalle nostre osservazioni, e cioè che la maggiore frequenza del carbone s'avvera in quelle regioni nelle quali il grano turco viene irrigato.

L'*Ustilago maydis*, da alcuni autori, tra i quali dal Dujardin-

(5) Bonafous - *Hist. nat. agricole et économiq. du Mais.* Paris, p. 97, 1836.

(6) Tulasne. - *Mémoire sur les Ustilaginées comparées aux Urédinées.* - Ann. Sc. Nat. III Sér. t. VII, p. 17, 1847.

Digitized by Google

Beaumetz (7), è stato confuso con lo *Sporisorium maydis* o *verderame,* conosciuto in Francia col nome di *verdet,* che in piccoli cumuletti si raccoglie sotto l'epidermide delle cariossidi a cui imparte un aspetto verdastro sporco, pel quale facilmente si distingue dal chicco sano.

Notizie chimiche.

Le ricerche chimiche sull'*Ustilago maydis,* a tutt'oggi, sono state eseguite con il fungo parassita, allorchè è giunto a maturità, cioè allorchè consta di una polvere marrone nera, d'odore di muffa e di sapore dolciastro. Il primo che se n' è occupato, appare sia il Bonafous (8), il quale trovò che il carbone maidico constava d' una materia analoga alla fungina che ne costituirebbe la base. Oltre di ciò, conterrebbe una materia azotata, solubile nell'acqua e nell'alcool, simile all'osmazona vegetale, ed una materia (azotata ?) solubile nell'acqua e non nell'alcool. A queste aggiunse un corpo grasso, piccola quantità di cera, una materia colorante bruna, un acido organico libero, in parte combinato alla potassa e forse alla magnesia, del fosfato, del cloruro o del solfato potassico, sottofosfato di calce, un sale a base ammoniacale, magnesia, calce, indubbiamente combinata ad un acido organico e finalmente del ferro.

Alle ricerche del Bonafous tennero dietro quelle di C. H. Cressler (9). Questi riscontrò nell' *Ustilago* un alcaloide, che considerò identico alla segalina, un supposto alcaloide della *Claviceps purpurea :* questa base è stato dipoi dimostrato non essere altro che un'ammoniaca composta, la trimetilammina, un prodotto di scomposizione e punto originario e preformato nella segala cornuta. Oltre l'alcaloide, l'autore ottenne un olio fisso,

(7) Dujardin-Beaumetz. - *Dictionnaire de Thérapeutique.* - Tom. III, p. 521, 1887.

(8) Bonafous. - Loc. cit. (v. nota 5ª)

(9) C. H. Cressler. - The American Journal of Pharmacy, p. 306, 1861. Idem. - The Dispensatory of the United States of America, p 1505, 1883.

Digitized by Google

denso, viscido; una resina solubile in etere, ma punto in alcool; pectina, glutine, e zucchero.

Un'analisi più dettagliata fu eseguita da John. H. Hahn (10). Questi, per mezzo del riscaldamento, durato parecchie ore, a 100° C., trovò che il fungo parassita conteneva il 10 % di umidità. Con l'etere estrasse 2,5 % di un olio grasso, avente un colore marrone scuro, di reazione acida, il quale conserva un odore simile alla sostanza da cui esso proviene. Quest'olio, facilmente solubile in etere di petrolio, solfuro di carbonio e cloroformio, è insolubile nell'alcool e nell'acetone. Mediante trattamento con solfuro di carbonio, dalla polvere esaurita per mezzo dell'etere, ottenne, dopo l'evaporazione, alcuni cristalli piatti, di cui mancano notizie dettagliate.

Un ulteriore trattamento coll'acqua, e la precipitazione a mezzo dell'alcool, gli fornì 1,5 % d'una gomma marrone scura; il liquido reagiva acido e, dopo parecchie settimane, eliminò il 3 % di cristalli giallastri, i quali, solubili in acido nitrico, erano, tanto a freddo che a caldo, insolubili o quasi nell'etere, cloroformio, acqua ed alcool. Col riscaldamento sulla lamina di platino lasciavano una cenere bianca.

Coll'ebollizione dell'*Ustilago* in acqua ottenne una piccola quantità d'una sostanza simile alla cera; la parte che ne distillava tramandava un odore estremamente spiacevole.

Stavano così le cose allorchè Henry Parsons (11) dell'*Ustilago maydis* dette la composizione, che trascriviamo in tutta la sua integrità, nella seguente tabella:

(10) Iohn. H. Hahn. - The American Journal of Pharmacy. Vol. LIII, p. 496, 1881.

Idem. - Arch. der Pharmacie. Bd. CCXX. Dritte Reihe, Bd. XX, p. 148, 1882.

(11) Henry B. Parsons. - The Pharmaceutical Journal and Transactions. N. 614, p. 810, 1882.

Idem. - New Remedies, march 1882.

Digitized by Google

Acqua	8,88
Sabbia	4,01
Ceneri	5,47
Olio fisso	4,20
Corpo volatile	tracce
Acido organico	0,67
Materia colorante gialla	0,51
Glucosio	1,60
Estratto rossastro	4,32
Materie albuminoidi insolubili nell'acqua	0,70
Materie albuminoidi coagulabili col calore	0,70
Altre materie albuminoidi	12,95
Resina e materia colorante rossobruna	2,04
Gomma	0,34
Acido sclerotico	5,51
Amido	12,87
Cellulosa	35,23
	100,00

Le ceneri, secondo il citato autore, contengono per 100:

Cloro	3,66
Acido solforico	4,94
Acido fosforico	19,38
Alcali in parte carbonati	48,99
Calce	1,28
Magnesia	9,69
Ossido di ferro	4,57
Silice	7,49
	100,00

L'olio fisso ha un colore gialloarancio, odore particolare, sapore acre: completamente solubile nell'etere, lo è moderatamente nell'alcool. È un gliceride che parrebbe analogo all'olio grasso della segala cornuta, ma la sua proporzione è meno considerevole di quest'ultimo, che, come si sa, s'eleva fino al 30 per cento.

La sostanza volatile ha odore di pesce e reazione alcalina

Digitized by Google

molto caratteristica: ma non è nè un alcaloide, nè una trimetilammina.

L'acido organico non è stato determinato.

L'acido sclerotico, così detto per analogia con quello della segala cornuta, è insipido, ha colore rosso-bruno quando è disseccato. Contiene dell'azoto e con la calcinazione lascia una grande quantità di ceneri.

L'amido non è organizzato, e l'autore pensa che debba provenire dalla decomposizione parziale della cellulosa dello stesso carbone maidico.

La cellulosa in parte si discioglie negli ipocloriti alcalini. (32,67), la parte che resta (2,56) è insolubile. Secondo Parsons, la prima corrisponde alla cellulosa delle piante ordinarie, la seconda proviene dalle materie legnose estranee.

Tra queste sostanze, quelle che parrebbero avere il maggiore valore terapeutico, sono l'olio fisso, la sostanza volatile e l'acido sclerotico, estratto per mezzo dell'acqua dopo trattamento con l'alcool.

C. I. Rademaker e I. L. Fischer (12) hanno estratto dall'*Ustilago maydis* un alcaloide, che chiamarono *ustilagina*. Il metodo messo in pratica per l' estrazione è il seguente:

Il carbone del mais viene trattato con alcool allungato: all'estratto, dopo una parziale evaporazione spontanea, s'aggiunge un poco d'acido solforico. La mescolanza, posta in un osmometro viene dializzata. Dopo dodici ore, la porzione dializzata si filtra ed evapora a secchezza a bassa temperatura. Il residuo secco, dopo lavaggio con alcool assoluto, sciolto nell'acqua distillata e reso alcalino con un'eccesso di potassa caustica, viene agitato con l'etere. L'etere decantato, lasciato all'evaporazione spontanea, abbandona dei cristalli della base, l'ustilagina.

(12) C. I. Rademaker e I. L. Fischer. - National Druggist, juin 1887.
Idem. - The Pharmaceutical Journal and Transactions. Août 20, 1887.
Idem. - Chem. Centralbl. p. 1257, 1887.
Idem. - Journal de Pharmacie et de Chimie. - Cinquiéme série. Tom. XVI, p. 359, 1887.

Digitized by Google

Proprietà fisicochimiche dell'alcaloide.

L'ustilagina è bianca, di sapore amaro, solubile nell'alcool, etere ed acqua. Si combina agli acidi formando dei sali cristallizzati, bene solubili in acqua; l'acetato, per esempio, è formato da lunghi e fini aghi.

Se l'alcaloide si tratta con l'acido solforico concentrato, si scioglie ed il liquido prende una colorazione marrone che, a poco a poco, addiviene verde intensa.

La soluzione di percloruro di ferro, con la base, dà una reazione colorata giallo-oscura.

Gli autori hanno trovato, oltre l'ustilagina, le seguenti sostanze:

Sostanze solubili nell'etere di petrolio (per cento):

Olio fisso	6,50
Resina	8,00
Cera	5,50
Clorofilla	tracce

Sostanze solubili nell'etere (per cento):

Trimetilammina	1,50
Acido sclerotico o maizenico	2,00
Cera	6,25
Resina	4,50
Clorofilla	tracce

Sostanze solubili nell'alcool (per cento):

Acido sclerotico	0,50
Resina	3,50
Clorofilla	tracce

Sostanze solubili nell'acqua (per cento):

Zucchero	3,75
Pectina	2,25
Sali	4,00
Materie estrattive	9,50

Digitized by Google

Inoltre, in piccolissima quantità, hanno segnalato un corpo non cristallizabile, di reazione alcalina.

Hanno lasciato indeterminato se la trimetilammina sia preformata nella droga o si formi nel trattamento con la potassa.

L'acido sclerotico, trovato nell'estratto etereo ed alcoolico, era incolore, cristallizzava in aghi, decomponeva i carbonati alcalini, formava dei sali cristallizzati e bene si scioglieva in acqua, alcool ed etere. Evidentemente, come osserva il Kobert (13), sembra che agli autori sia sfuggito che l'acido sclerotico di Dragendorff e Podwissotzky (14) ed il suo acido ergotinico, isolati dalla segala cornuta, sono insolubili in etere ed in alcool assoluto. Cosicchè non havvi dubbio che abbiano avuto nelle mani nè un vero acido ergotinico o sclerotico (il quale ultimo sembra non essere altro che l'acido ergotinico ottenuto dal Kobert (15) allo stato di maggiore purezza) nè uno dei loro sali cristallizzabili.

Azione fisiologica.

Le poche notizie che si hanno sull'argomento non sono concordi. Infatti, mentre da molti si crede che il carbone del mais sia perfettamente innocuo, altri pensano che sia fornito di singolari proprietà tossiche.

Imhof (16) scrive di non avere osservato alcun sinistro fenomeno, in seguito all'uso fattone in vari animali e su di se stesso, tranne delle eruttazioni, benchè ne avesse quotidianamente preso una dramma per la durata di quattordici giorni;

(13) Kobert. - *Ueber Ustilagin und die anderen Bestandtheile von Ustilago maïdis.* - Therapeutische Monatshefte, p. 454, 1887.

(14) Dragendorff e Podwissotzky. - *Ueber die wirksamen und einige andere Bestandtheile des Mutterkornes.* - Archiv für exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. VI, p. 176, 1877.

(15) Kobert. - *Ueber die Bestandtheile und Wirkungen des Mutterkorns.* - Archiv für exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. XVIII, p. 316, 1884.

(16) Imhof. - *Zeae Maydis morbus ad Ustilaginem vulgo relatus.* - Diss. inaug. Argentorati, 1874.

Digitized by Google

inoltre non trovò il minimo disagio applicando le spore sopra una piaga.

Il Bonafous (17) asserisce d'averne dato a mangiare ad animali domestici senza il più piccolo danno.

Altri invece hanno ritenuto che l'*Ustilago maydis* sia capace di determinare gravi disturbi negli animali bovini. Così Haselbach (18) narra d'avere osservato l'aborto in dodici vacche che si erano cibate di fresco mais malato; l'Husemann (19) però crede che i casi riferiti dall'Haselbach non riguardassero l'*Ustilago maydis*, ma lo *Sclerotium maydis*.

Il Lombroso (20), in un lavoro sulla causa e natura della pellagra, credette di non poter fare a meno di scrutare, con qualche minuzioso esame, ciascuna delle malattie più importanti del mais, soprattutto quelle che per la loro diffusione, più direttamente possono influire sulla pubblica salute. Egli quindi, prima d'escludere che la pellagra sia dovuta all'azione diretta di speciali funghi del mais, estese i suoi esperimenti anche all'*Ustilago maydis*, che, da alcuni, era riguardato come sostanza nosogenetica della pellagra. Avendolo sperimentato sopra sè stesso e sopra quindici individui, notò una serie d'effetti medicamentosi e tossici.

Alla dose di 4 grammi in polvere, e di 6 grammi in tintura, la quale riusciva di sapore squisito, produsse vomito, pirosi, rutti, fame eccessiva, borborigmi, enteralgie, diarree. Ed in alcuni individui provocò anche dolore frontale, ed ai lombi, stanchezza alle gambe, peso nella vescica, movimenti dell'utero, sforzi d'urinare, effetti che in parte si avvicinano a quelli della segala cornuta.

Da questi dati e dall'esperienze praticate su varii animali, il Lombroso credette di potere concludere che il carbone del

(17) Bonafous. - Loc. cit. (v. nota 5).

(18) Haselbach. - Gurlt u. Hertwig's Magazin der Thierheilkd, p. 211, 1860.

(19) Th. Husemann. - *Ueber einige Producte des gefaulten Mais.* - Archiv. für exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. IX, p. 276, 1878.

(20) C. Lombroso - *Studi clinici ed esperimentali sulla natura, causa e terapia della pellagra.* - Tip. Fava e Garagnani, Bologna, p. 7, 1869.

Digitized by Google

mais è nocivo, e che la sua azione, a preferenza, s'esercita sul tubo intestinale e sul sistema, o almeno su parte del sistema urogenitale. Ma, per quanto sia comune questa malattia del mais, essa non può essere di vero danno al popolo, se non quando, a bella posta e con malizia, venisse adoperato, essendo d'ordinario abbandonato sul campo e quasi mai esportato col raccolto. Per conseguenza, secondo il Lombroso, quanto all'argomento della pellagra, la sua azione tossica non interessa se non per constatare che, anche questo morbo del mais non è privo d'azione venefica sull'organismo.

Contro queste osservazioni del Lombroso starebbero le ricerche del Kobert (21). Questi, nel suo lavoro sulla composizione ed azione della segala cornuta, dice che l'*Ustilago maydis,* studiato dettagliatamente riguardo agli effetti, fu sempre trovato innocuo. Infatti egli lo ha dato per cibo, tanto allo stato fresco che secco, e, anche dopo parecchie settimane di periodica amministrazione, non ha osservato alcun sinistro effetto. Certamente non contiene un corpo simile all'acido sfacelinico; però potè estrarre dal fungo una sostanza chimicamente simile all'acido ergotinico, priva di effetti venefici. Invano furono anche cercati dei corpi alcaloidei d'effetto tossico.

Secondo il Morini (22), i disturbi che in generale l'ustilaginee determinano negli animali, esclusivamente dipendono dalla loro azione meccanica (non potendo venire digerite, agiscono come corpo estraneo, qualora non siano evacuate) sulle pareti dell'apparecchio digestivo, e dalla diminuzione del valore nutritivo delle piante foraggiere carbonose.

Non ci è riuscito di trovare nella letteratura studi particolareggiati sull'azione fisiologica dell' *Ustilago maydis*, e, neppure in America, nonostante il suo esteso uso terapico, ha richiamato l'attenzione dei farmacologi. Solo James Mitchell (23), nel la-

(21) Kobert. - *Ueber die Bestandtheile und Wirkungen des Mutterkorns.* - Archiv für exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. XVIII, p. 347, 1884.

(22) Fausto Morini. - *Il carbone delle piante.* - Considerazioni e ricerche. - Tip. Pietro Agnelli, Milano, p. 23, 1884.

(23) James Mitchell. - *The Physiological action of Ustilago Maidis on the nervous system.* - The Therapeutic Gazette, p. 223, April 15, 1886.

Digitized by Google

boratorio fisiologico dell' Università di Pennsylvania, ha studiata, sulle rane, l'azione generale dell'estratto fluido iniettato nei sacchi linfatici dorsali, cercando accertarne l'azione eventuale sul sistema nervoso.

Alla dose di 10-15 gocce (1 cc. = 15 goccie) osservò profonda narcosi, movimenti respiratori rapidi ed irregolari, qualche volta quasi impercettibili; spesso succedeva un certo periodo d'eccitamento seguito ben presto da grande diminuzione dei movimenti volontari e da tremori muscolari e spasmi clonici: l' irritabilità muscolare pareva grandemente aumentata. L'azione riflessa era abolita in 30 minuti, un'ora e mezza al massimo. Tutti i sopradetti sintomi terminavano colla paralisi, che scompariva se la dose era insufficiente a produrre la morte.

A dosi tossiche, 20-25 gocce, il coma e lo stupore erano marcati; i movimenti respiratori molto irregolari; seguivano grande debolezza muscolare e rilasciamento, quindi subentravano dei tremori muscolari e, nella maggioranza dei casi, spasmi clonici seguiti da paralisi e morte. Le pupille erano ristrette. L'azione riflessa era abolita in 6-8 minuti.

Con dosi molto grandi, 30 gocce, l'animale è quasi immediatamente paralizzato e soltanto mostra poche contrazioni muscolari.

L'autore, in seguito a molte ricerche, ha creduto di poter concludere:

1. che l'azione dell'*Ustilago maydis* sul sistema nervoso è depressiva, producendo una diminuzione ed estinzione dei fenomeni volitivi e dei riflessi;

2. che la perdita dell'attività riflessa è dovuta alla paralisi della porzione sensoria (recettiva) del midollo spinale;

3. che la porzione motoria del midollo spinale del pari che i nervi motori sono egualmente depressi;

4. che infine è probabile che anche i nervi di senso prendano parte alla paralisi generale.

Digitized by Google

Azione terapeutica.

Negli Stati Uniti d'America s'adopera l'estratto fluido d'*Ustilago maydis* alla dose d'uno a cinque grammi, 15-75 gocce, in media due grammi.

Per preparare 500 cc. d'estratto fluido s'usano 500 grammi della droga in polvere n. 60 e l'alcool a 50 %. Gli americani a firma Parke, Davis and C. in Detroit (Michigan), hanno preparato un estratto fluido dalla droga fresca accuratamente scelta.

Non è nostro còmpito d'accennare a tutte l'osservazioni cliniche che vennero fatte intorno all'*Ustilago maydis*. Quindi riferiremo solo e brevemente le più importanti notizie (*).

Iohn. H Hahn (24) riferisce che, fin dall'anno 1866, il carbone del mais viene usato nell'America del Nord. E fu in quell'anno che, per il primo, S. M. Kales l'impiegò in terapia. Di poi, ma per breve tempo, circa il 1870, venne usato in Germania, come rimedio accelerante il parto: ma, senza ragione, in seguito cadde in dimenticanza.

Molti autori americani lo raccomandono nella debolezza delle contrazioni uterine, metrorragie, amonorrea, dismenorrea, emorragie capillari di organi interni.

Dorland (25) se ne servì, con successo, nel periodo di dilatazione del parto, quando le doglie erano deboli e la porzione cervicale dell'utero dilatata. Secondo l'A. si deve ritenere che, nell'azione, sia meno tossico e più sicuro della segala.

L. B. Firth (26) l'usò, con risultato favorevole, in tre donne che soffrivano d'emorragia uterina consecutiva ad aborto. Perciò

(24) Iohn H. Hahn. - Loc. cit. (v. nota 10).

(25) Dorland. - Med. News und cf. Wiener med. Presse N. 7, p. 228, 1880.

(26) L. B. Firth. - *Ustilago Maidis*. - The Therapeutic Gazette, p. 108, March 1883.

(*) Essendo in corso delle ricerche terapeutiche sull'*Ustilago*, ci riserviamo di parlarne più diffusamente allorchè pubblicheremo il risultato delle indagini.

Digitized by Google

considera l'*Ustilago maydis* come un rimedio più sicuro ed efficace della segala cornuta, provocando delle doglie di carattere intermittente e non persistenti come quelle della segala.

Il dott. v. Swiecicki (27) di Posen adoperò l'estratto fluido d'*Ustilago maydis* in nove casi in cui l'orificio esterno dell'utero non era completamente dilatato e la testa stava nel piccolo bacino, ed in un caso di doglie secondarie deboli. L'Autore, per mezzo dell'applicazione della mano sull' utero, osservava dapprima la normale frequenza delle doglie e dava quindi internamente 25 gocce dell' estratto fluido. Più che tre dosi di 25 gocce non dette mai. In tutti i nove casi nessun bambino nacque asfittico.

Quantunque l'Autore, per determinare l'effetto dell'*Ustilago maydis*, abbia avuto a che fare con un piccolo numero di casi, tuttavia potè sostenere che esso rafforza le contrazioni uterine. Ed aggiunge che, se una serie di ricerche si sarebbero potute fare per mezzo del tocodinamometro dello Schatz, purtuttavia anche con l'applicazione della mano sull'utero, si può osservare il principio delle doglie in un tempo nel quale la partoriente sente appena dolore, e si ha il vantaggio che l'utero non è punto irritato dall' introduzione della vescica di gomma.

Edw. S. Blair (28) usò il rimedio in dodici partorienti ottenendone i seguenti risultati:

Nei casi in cui le doglie erano continue, le rese intermittenti, più sopportabili, ed accelerò il parto. Quando le contrazioni uterine erano normali, il rimedio sembrò aumentarle ed accelerare l'espulsione del feto. Gli effetti sembrarono più favorevoli quando la dilatazione era di molto avanzata, quantunque somministrato in tutti gli stadi. In alcuni casi s'ebbero dei risultati negativi; in un altro sembrò che le contrazioni divenissero più irregolari e più deboli. L'estratto fluido usato

(27) Dr. v. Swiecicki. - *Ustilago maidis in der Gebuhtshülfe.* - Therapeutische Monashefte, p. 171, 1888.

(28) Edw. S. Blair - *Ustilago maidis.* - The Therapeutic Gazette, p. 291. May 15, 1893.

Idem. - Citato nel Commentario della farmacopea italiana. Vol. II, parte seconda, p. 545, 1897.

Digitized by Google

era stato ottenuto da otto mesi. L'Autore ignora se un estratto, di recente preparato, possa mutare questi risultati. In nessun caso s'osservarono effetti spiacevoli.

G. S. Grusdev (29) dice che il carbone del mais merita di essere preso in considerazione perchè rare volte resta senza effetto. Esso può essere adoperato durante tutto il tempo del parto, nel periodo dell'espulsione e nel periodo della dilatazione.

Spiega i suoi effetti rapidamente, dopo 25-30 minuti, al più tardi dopo 40. E le contrazioni uterine che provoca hanno il carattere fisiologico; sono contrazioni cloniche, interrotte da pause regolari; non crampi, come produce la segala cornuta.

Le partorienti lo sopportano bene; non provoca nè nausea, nè vomito: per il neonato è innocuo.

Quanto finora abbiamo esposto circa le cognizioni farmacoterapiche e chimiche che si posseggono intorno all'*Ustilago maydis,* mostra l'opportunità delle presenti ricerche.

Ricerche farmacologiche.

La droga, di cui ci siamo serviti in quest'esperienze, fu raccolta nei dintorni di Aquila (Abruzzo) ed in alcune località dell'Agro romano. Essa venne scelta in modo che la polvere fosse essenzialmente costituita da spore, e, dopo essiccazione al sole, conservata in recipienti ben chiusi ed in luogo asciutto, fino all'epoca in cui cominciarono le nostre indagini. E queste potevano essere intraprese in due modi: o adoperando gli estratti della droga, od i suoi principi attivi puri, chimicamente definiti.

Il secondo metodo, allorchè è possibile, s' impone per il suo rigore. Esso permette di definire con esattezza la natura e la dose di una determinata sostanza. Ma, nel nostro caso, attendendo che i risultati delle ricerche chimiche permettano d'operare su corpi specifici e definiti, sperimentammo con gli estratti varia-

(29) Grusdev (dal Vrace, n. 19, 1894). - Riferito negli Annali di Chimica e di Farmacologia. Vol. XX della serie IV, p. 191, Bologna, 1894.

Digitized by Google

mente preparati dal ricco materiale che era a nostra disposizione.

Fatte alcune determinazioni dell'acqua risultò che la droga ne conteneva il 16 per cento.

Preparazione degli estratti.

Estratto acquoso n. 1. — Mettevamo a digerire, in un termostato regolato a + 30° C., gr. 200 d'*Ustilago maydis* mescolati con cc. 600 d'acqua distillata. Dopo 24 ore, il liquido filtrato veniva evaporato a bagnomaria a + 50° C, sino a consistenza molle. In tal modo s'ottenevano gr. 17 d'estratto acquoso, cioè grammi 0,085 d'estratto da un grammo di droga.

Estratto idroalcoolico. — Ponevamo nel termostato, regolato a + 30° C., gr. 200 della droga mescolati con 600 cc. di alcool al 50 per cento che, trascorsi quattro giorni, si decantava: per due volte rinnovammo sul residuo la digestione ed ogni volta con una metà dell'alcool; si riunivano i liquidi filtrati e s'evaporavano a bagnomaria a + 50° C, fino ad ottenere gr. 24 d'estratto di consistenza molle, dimodochè, gr. 0,12 d'estratto, corrispondono ad un grammo della sostanza.

Estratto alcoolico. — Per dieci giorni si facevano digerire, agitando spesso, gr. 200 d' *Ustilago* con cc. 600 di alcool a 84 per cento; filtrato ed evaporato il liquido a bagnomaria non oltre i 50° C, s'ottenevano gr. 4 d'estratto, ossia gr. 0,02 da un grammo di sostanza.

Estratto acquoso n. 2. — Si procedeva come pel primo estratto acquoso, trattando con acqua distillata la droga previamente esaurita con alcool a 94 per cento, dopochè questo era completamente evaporato. Ottenevansi gr. 8,50 d'estratto di consistenza molle, cioè gr. 0,0425 da un grammo di droga.

Nelle nostre ricerche abbiamo adoperato le soluzioni d'estratto in soluzione fisiologica di cloruro sodico in modo che un cc. conteneva 10 cg. d'estratto. Ma, questi liquidi non si conservano a lungo, e, dopo alcuni giorni, lasciano depositare dei prodotti fioccosi; perciò venivano frequentemente rinnovati. Del pari s'usavano degli estratti di recente preparati.

L'esperienze sono state estese anche all'estratto fluido, acquistato dalla fabbrica E. Merck di Darmstad, di cui un centimetro cubo contiene i principi solubili di un gramma della sostanza medicamentosa.

Digitized by Google

Esperienze sulle rane.

Tutte l'esperienze furono fatte sulla rana esculenta durante il periodo invernale. Ci siamo serviti di rane del peso di 20-30 gr., tanto femmine che maschi: quest'ultimi, come è noto, a peso uguale, sono più resistenti delle femmine.

Azione generale e meccanismo d'azione.

Estratto acquoso n. 1.

Esperienza I.

Rana, maschio, del peso di gr. 20.

Ore 9. — Iniezione in un sacco linfatico del dorso di $^1/_{10}$ cc. = 1 cg. estratto.

Ore 9,5. — Salta molto vivacemente. La respirazione è più frequente.

Ore 9,10. — Resta immobile senza alcun movimento spontaneo, ma, se leggermente si tocca, risponde con movimenti riflessi vivaci; pizzicata nella regione anale, distende gli arti posteriori e fa un salto. La respirazione diviene irregolare.

Ore 9,20. — I movimenti riflessi sono lenti e meno perfetti; quando s'eccita salta ancora, ma saltando trascina gli arti posteriori che sono inerti.

Ore 9,30. — Quantunque non eccitata, incomincia di nuovo a muoversi spontaneamente.

Ore 10. — Salta poco vivacemente, qualche volta ricade su di un lato.

Ore 10,30. — La rana si è completamente ristabilita.

Esperienza II.

Rana, maschio, del peso di gr. 20.

Ore 9. — Iniezione in un sacco linfatico del dorso di $^3/_{10}$ cc. = 3 cg. estratto.

Ore 9,3. — Dopo un breve periodo d'agitazione cessa di saltare, resta immobile. Diminuzione dei movimenti respiratori.

Ore 9,15. — Eccitata salta, ma poi ricade inerte; qualche volta salta di trasverso, il che può attribuirsi a disturbi nella coordinazione.

Ore 9,30. — Continua ad essere immobile. Messa sul dorso si dimena con una forza considerevole.

Ore 10. — Incomincia a muoversi spontaneamente.

Ore 11. — Torna allo stato normale.

Digitized by Google

Esperienza III.

Rana, femmina, del peso di gr. 30.

Ore 8. — Iniezione in un sacco linfatico dorsale di $^{5}/_{10}$ cc. = 5 cg. estratto.

Ore 8,5. — Dopo bruschi movimenti, resta momentaneamente immobile con le membra distese e rigide; e nel flettere gli arti, si prova una manifesta resistenza.

Ore 8,15. — Moti volontari deboli, arti molli e flaccidi.

Ore 8,20. — Messa sul dorso tenta di voltarsi.

Ore 8,30. — Toccata o pizzicata moderatamente, si muove, ma non fugge; se lo stimolo è forte salta e subito ricade e resta immobile. Il salto quindi è dovuto ad atto riflesso e non volontario.

Ore 8,50. — Movimenti respiratorii superficiali. Atti riflessi persistenti, ma indeboliti.

Ore 9,40. — Sembra completamente paralizzata.

Ore 15. — Dalla posizione dorsale, spontaneamente ritorna alla posizione ventrale.

Ore 17. — Fa salti. Risente i più lievi stimoli meccanici e dolorifici.

Nei giorni successivi a quello dell'esperienza torna allo stato normale.

Esperienza IV.

Rana, femmina, del peso di gr. 30.

Ore 11. — Iniezione in un sacco linfatico del sorso di $^{7}/_{10}$ cc. = 7 cg. estratto.

Ore 11,5. — I salti sono meno lunghi. L'animale cerca di fuggire quando s'afferra. I movimenti ioidei irregolari s'arrestano per ripresentarsi ad accessi incostanti.

Ore 11,7. — Messa sul dorso non riesce a voltarsi. Gli arti posteriori sono inerti e distesi.

Ore 11,10. — Difficoltà sempre maggiore nei movimenti.

Ore 11,15. — I movimenti volontari sono impossibili. L'eccitazioni dolorosi provocano poca o nessuna reazione.

Ore 11,20. — L'animale non reagisce. Movimenti ioidei conservati, ma superficiali. Persiste il riflesso corneale.

Ore 11,25. — Abolizione dei movimenti ioidei e dei riflessi. L'animale appare morto. Messo il cuore allo scoperto s'osservano 18 pulsazioni al minuto.

Ore 17,10. — Il cuore sempre più indebolito s'arresta in sistole.

Digitized by Google

Esperienza V.

Rana, maschio, del peso di gr. 27.

Ore 10,10. — Iniezione in un sacco linfatico dorsale di $^{9}/_{10}$ cc. = 9 cg. estratto.

Ore 10,15. — Si muove lentamente; stimolata reagisce abbastanza bene.

Ore 10,20. — Fa sforzi per muoversi senza poterlo. Posta sul dorso non si volta. Movimenti ioidei irregolari ed intermittenti. Indebolimento dei riflessi.

Ore 10,25. — Rilasciamento muscolare. Moti riflessi aboliti.

Ore 10,30. — Non si hanno manifestazioni esterne della vita. Scoperto il cuore, s'osservano 16 pulsazioni al minuto.

Ore 14,15. — Il cuore, i cui battiti erano sempre più diminuiti di numero, s'arresta in sistole.

Più volte abbiamo ripetuto l'esperienze, ma sempre con lo stesso risultato. Quindi è inutile l'insistervi, solo in alcuni casi il cuore si arrestò in diastole. Anche allorchè s'iniettano 2, 4, 6, 8, cg. d'estratto in soluzione, le rane mostrano maggiore o minore resistenza a seconda della dose iniettata, ma identica rimane la natura dei fenomeni.

Il modo d'iniezione non cambia la serie dei fenomeni osservati, difatti gli stessi effetti s'hanno anche con le iniezioni intraperitoneali.

Riassumendo i risultati ottenuti, si nota che le dosi di grammi 0.01-0.4 determinano un breve stato d'eccitazione, durante il quale la rana si muove con maggiore vivacità e respira con maggiore frequenza: i riflessi sono aumentati. Poi havvi incoordinazione dei movimenti volontari, depressione generale, e finalmente, dopo 1-1$^{1}/_{2}$ ora, l'animale torna allo stato normale.

Le dosi di gr. 0.05-0.06 producono le stesse manifestazioni, ma, dopo 20-30 minuti, a poco a poco, si vede predominare l'indebolimento muscolare. L'eccitazioni non provocano più reazioni, la respirazione si sospende: alla paresi, dopo circa un'ora, succede la paralisi generale, ma, dopo 6-12 ore di paralisi, l'animale è completamente ristabilito.

Le dosi di gr. 0.07-0.09 agiscono nello stesso modo, ma le diverse fasi s'accorciano, la paralisi è duratura. Dopo circa

Digitized by Google

mezz'ora dall'iniezione, la sola manifestazione della vita consiste nei lenti battiti del cuore, che s'arresta dopo 3-6 ore.

In seguito a queste osservazioni bisognava stabilire il meccanismo d'azione del farmaco il che c'accingiamo a fare.

In base ai fenomeni già descritti, pensando all'origine centrale dalla paralisi, si dovrebbe ammettere che dapprima siano colpiti i centri cerebrali motori e coordinatori, poi i centri bulbari respiratorii ed infine i centri riflessi.

Ammettendo poi una paralisi periferica, era necessario decifrare se erano colpiti i tronchi nervosi, i muscoli o le terminazioni periferiche dei nervi motori muscolari.

Per dilucidare questo punto abbiamo fatto una serie d'esperienze, alcune delle quali ora riferiamo.

In tutte le ricerche, alle rane, si sezionava trasversalmente il midollo allungato, e si distruggeva l'encefalo, lasciando intatto il midollo spinale. In questo modo venivano eliminati i movimenti volontari, come qualunque azione dei centri inibitori dello Setschenow. Le rane, così operate, dopo 24 ore (tempo sufficiente perchè l'animale si riabbia dal trauma) servono molto bene per studiare gli effetti di una droga sull'attività riflessa del midollo spinale.

Esperienza VI.

Rana, femmina, del peso di gr. 30.

Si procede secondo il metodo del Türk-Setschenow.

L'animale, sospeso per gli arti anteriori ed uno degli arti posteriori, viene immerso in una soluzione d'acido solforico 2 per 1000. Si hanno movimenti riflessi dopo 7 secondi.

Iniettiamo, in un sacco linfatico dorsale, $^{6}/_{10}$ di cc. eguali a cg. 8 d'estratto acquoso. S'allunga gradualmente il tempo della reazione, e, dopo mezz'ora dall'iniezione, non s'osservano movimenti riflessi.

Esperienza VII.

Rana, maschio, del peso di gr. 27.

Con precauzione s'isola lo sciatico dell'arto destro, vi si passa al disotto un filo e si pratica una legatura in massa, comprendendo tutto lo spessore della coscia, ad eccezione del nervo sciatico. Questo, isolato e

Digitized by Google

libero, resta al di fuori della legatura. In questo modo, i tessuti dell'arto destro sono sottratti all'azione della circolazione, e per conseguenza all'avvelenamento.

S' iniettano, in un sacco linfatico del dorso, $^{9}/_{10}$ di cc. = 9 cg. d'estratto acquoso. La rana, progressivamente, si paralizza e ciò in modo che, dopo 30 minuti, quantunque fortemente stimolata, non manifesta alcun movimento, neanche nell'arto risparmiato dal veleno, e ciò contrariamente a quanto suole avvenire in una rana curarizzata. È poi da notare che i movimenti riflessi sono aboliti nell'arto protetto di pari che nell'arto non protetto.

Messo a nudo il nervo sciatico dell'arto sinistro, che ha partecipato all'avvelenamento, ripetutamente s'eccita con una corrente d' induzione, servendosi di una pila Grênet e dalla slitta di Du Bois-Reymond. I muscoli dell'arto avvelenato si contraggono, ma non si hanno contrazioni in quelli dell'arto non avvelenato. Applicando la pinza eccitatrice sui muscoli dell'arto avvelenato, essi si contraggono, sicchè tanto la loro eccitabilità diretta, quanto l' indiretta (intermediario il nervo motore) sono conservate.

Esperienza VIII.

Rana, femmina, del peso di gr. 30.

S' isolano il nervo sciatico e il muscolo gastrocnemio dell'arto destro. Trascorso qualche tempo, perchè l'animale si riabbia dal trauma, il nervo ed il muscolo vengono stimolati con la sola corrente d'apertura di un circuito indotto ottenuto per mezzo di tre pile Leclanché e della slitta del Du Bois-Reymond. Per avere la contrazione muscolare, quando s'eccita il nervo, occorre una distanza dei rocchetti di 14 cm., mentre, se si applica la pinza elettrica direttamente sul muscolo, è necessaria una distanza di 12 cm.

S' iniettano, in un sacco linfatico dorsale, $^{7}/_{10}$ di cc. = 7 cg. di estratto acquoso. Il muscolo ed il nervo vengono accuratamente mantenuti in istato d' umidità, mediante una soluzione fisiologica di cloruro sodico. Dopo circa mezz'ora l'animale pare morto. Ma se di nuovo s'eccitano il nervo sciatico ed il muscolo, con la stessa intensità di corrente e negli stessi punti, si vede che l'eccitabilità è conservata, ma manca ogni movimento riflesso, anche se s'usano le più forti correnti elettriche.

A questa esperienza abbiamo fatto seguire delle ricerche grafiche sul sistema neuromuscolare di rane, tanto sane che avvelenate, aventi il cervello distrutto; ed un' altra serie, con rane aventi distrutto il midollo spinale. Abbiamo successiva-

Digitized by Google

mente sperimentato con i due arti posteriori, prendendo il primo tracciato col muscolo gastrocnemio di un lato, avanti l' iniezione, il secondo col corrispondente muscolo dell'arto opposto, dopo l' iniezione dell'estratto. In alcune esperienze abbiamo preso il tracciato con uno stesso muscolo gastrocnemio che s'eccita prima e dopo l' iniezione. Con esperienze preliminari venne determinato che i due muscoli dànno la stessa curva di contrazione, malgrado che l'esperienza venga fatta alla distanza di 20-30 minuti l'una dall'altra: con ciò il confronto era abbastanza rigoroso.

Ci siamo serviti del miografo del Pflüger, messo in comunicazione con un cilindro girante. Il tendine d'Achille veniva fissato alla leva del miografo, facendogli sostenere un peso di 5 grammi.

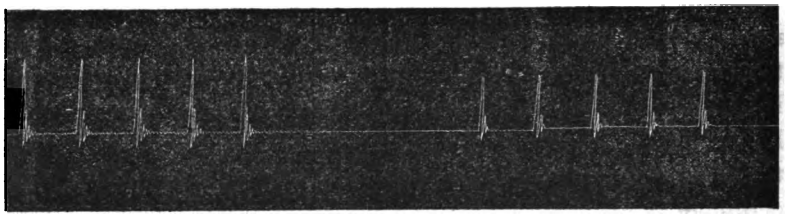
L'eccitazione elettrica adoperata fu sempre una corrente indotta ottenuta a mezzo di due pile Daniell e della slitta del Du Bois-Reymond; veniva utilizzata la sola corrente di apertura, servendoci di uno speciale e semplicissimo interruttore ideato e costruito dal dott. Jacoangeli. Si faceva una serie di cinque eccitazioni, con l' intervallo di due secondi, di cinque in cinque minuti; lo stimolo in alcune esperienze era portato direttamente sul muscolo gastrocnemio, applicando uno degli elettrodi presso l'origine del tendine d'Achille, e l'altro presso l' inserzione fissa, in altre sul nervo sciatico.

Nelle seguenti xilografie, per brevità, riportiamo solo pochi tracciati miografici ottenuti in seguito all' iniezioni sottocutanee d'estratto acquoso d' *Ustilago maydis*, nelle rane aventi il cervello distrutto.

Digitized by Google

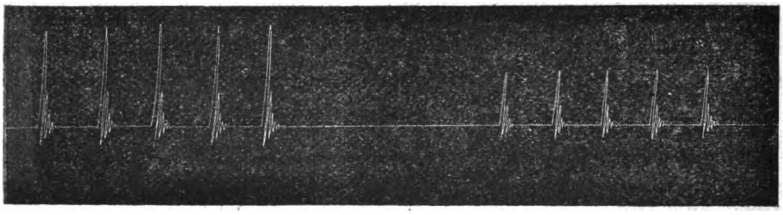
Tracciati miografici.

[1



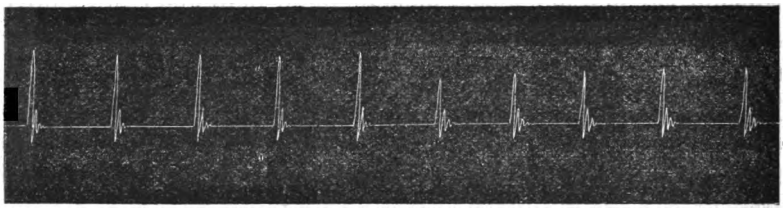
Rana A. — Eccitazione diretta del gastrocnemio di sinistra avanti l'iniezione. - Distanza dei rocchetti cm. 20. - Intervallo di 20′ tra le due serie d'eccitazioni.

2



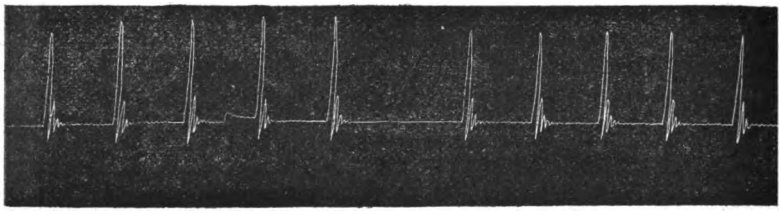
Idem. — Eccitazione diretta del gastrocnemio di destra dopo l'iniezione di gr. 0,008 d'estratto acquoso n. 1. - Id. Id.

3



Rana B. — Eccitazione diretta del gastrocnemio di destra avanti la iniezione. - Distanza de' rocchetti cm 20. - Intervallo di 15′ tra le due serie d'eccitanioni.

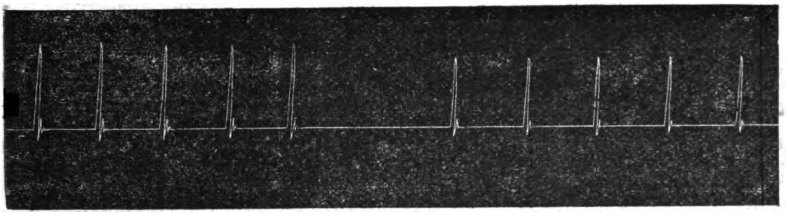
4



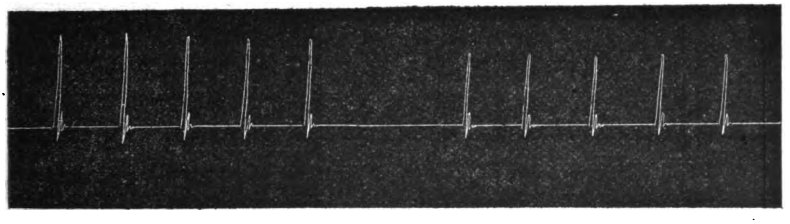
Idem. — Eccitazione diretta del gastrocnemio di sinistra dopo l'iniezione di gr. 0,80 d'estratto acquoso n. 1. - Id. Id.

Digitized by Google

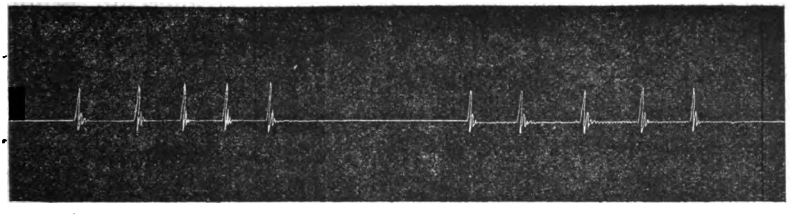
Tracciati miografici.

5 

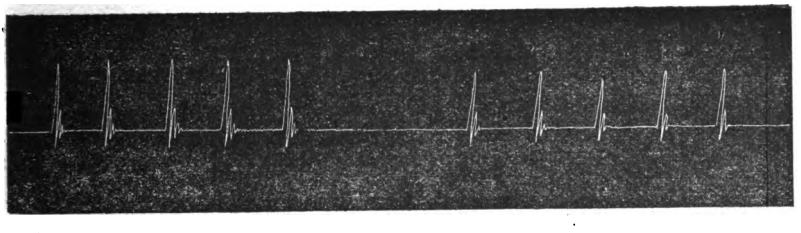
Rana C. —Eccitazione dello sciatico di destra avanti l' iniezione - Distanza dei rocchetti cm. 21. - Intervallo di 15′ tra le due serie d'eccitazioni.

6 

Idem. — Eccitazione dello sciatico di sinistra dopo l'iniezione di gr. 0,08 d'estratto acquoso n. 1. - Id. Id.

7 

Rana D. — Eccitazione diretta del gastrocnemio di sinistra avanti l' iniezione. - Distanza de' rocchetti cm. 20. - Intervallo di 20′ tra le due serie d'eccitazioni.

8 

Idem. — Eccitazione diretta dopo l'iniezione di gr. 0,08 d'estratto acquoso n 1. - Id. Id.

Digitized by Google

Basta dare uno sguardo ai miogrammi riprodotti, per convincersi che le rane avvelenate, presso a poco, dànno le stesse curve delle rane normali: sembra però che l' eccitabilità diretta muscolare aumenti alquanto nelle rane avvelenate. La distruzione del midollo spinale non pare abbia influenza alcuna; avvelenate o no, le rane senza midollo si sono più presto stancate.

Dall'esperienze riferite risulta che l'attività riflessa del midollo spinale, nelle rane, diminuisce e finalmente resta abolita in seguito alla somministrazione di una dose letale dell'estratto acquoso d' *Ustilago*. E che la paralisi non si possa riferire nè ai nervi motori centrifughi, nè ai muscoli, perchè si produce prima che sia diminuita o perduta l'eccitabilità delle fibre nervose motorie e dei muscoli, viene del pari lumeggiata dalle riferite esperienze. Rimane il dubbio se la porzione afferente dell'arco diastaltico, cioè i nervi di senso, sia in condizioni tali da non poter trasmettere gli stimoli periferici.

Il fatto constatato nella esperienza VII, che il movimento riflesso scompare nell'arto protetto nello stesso tempo che in quello non protetto, indica che la perdita dell'azione riflessa non è dovuta alla primitiva pasalisi dei nervi afferenti. Se questi nel decorso dell'avvelenamento vengono affetti è difficile accertarlo con precisione, stante la depressione generale dell'animale fin quasi dal principio dell' intossicazione. D'altra parte, in queste esperienze, allorquando venivano iniettate delle dosi molto piccole d'estratto, si è potuto constatare che la diminuzione della sensibilità, apprezzata dall' intensità dei riflessi, comincia nelle membra posteriori e s'estende a poco a poco al resto del corpo. Arriva poi un momento in cui la sensibilità cutanea è totalmente abolita, qualunque sia la regione del corpo che venga meccanicamente eccitata. Allorchè la sensibilità cutanea alla pressione è scomparsa, persiste ancora quella per il calore; ma, anche quando quest'ultima è scomparsa, l'eccitazione elettrica e gli stimoli chimici continuano a dare dei risultati positivi.

Le precedenti esperienze non lasciano quindi alcun dubbio che l'estratto acquoso d'*Ustilago maydis* esercita la sua azione paralizzante sui centri nervosi cerebrospinali.

Allo stadio d' ipoeccitabilità nelle rane, precede, allorchè si usano piccole dosi, uno stato di rigidità muscolare di breve

Digitized by Google

durata, che probabilmente è il risultato diretto dell'esagerazione dell'eccitabilità del midollo e della sua funzione tonificante; difatti questo stato d'ipereccitabilità non fu mai osservato nelle rane a cui si distruggeva il midollo spinale, prima della somministrazione dell'estratto.

Estratto idroalcoolico.

Per studiare l'azione generale ed il meccanismo d'azione dell'estratto idroalcoolico, come anche degli altri estratti di cui verrà parlato in seguito, abbiamo sempre seguito lo stesso processo usato nello studio sull'estratto acquoso; quindi per brevità non daremo ulteriori dettagli, oltre quelli precedentemente riferiti.

Dal complesso dell'esperienze praticate risulta che l'estratto idroalcoolico, nelle rane, è meno tossico che l'estratto acquoso.

Le dosi di gr. 0.01-0.02 generalmente determinano, dopo 5-10 minuti, un'agitazione manifesta. Esse saltano e si agitano, ma, i salti sono meno coordinati; la respirazione è accelerata e profonda, e dopo circa un'ora, riprendono lo stato normale.

Le dosi di gr. 0.03-0.06 producono un'eccitazione generale con incoordinazione dei movimenti; ma dopo un tempo variabile (30 minuti, 1 ora) restano immobili, conservando la posizione sul dorso, con gli arti rigidi. La rigidità aumenta allorchè essi si stimolano meccanicamente o si tenta che l'animale cambi posizione. La respirazione, che al principio è accelerata, diventa irregolare e quasi impercettibile: dopo circa 3 ore dall'iniezione, i fenomeni anormali spariscono.

Con le dosi di gr. 0.07-0.08, le manifestazioni precedenti si ripetono in tempo più breve (circa 1 ora), dopo di che sopravviene una paralisi pressochè completa, la quale, in tre quarti dei casi, è passeggera, giacchè, 4-5 ore dopo l'iniezione, i sintomi tossici appaiono totalmente scomparsi.

Con le dosi di gr. 0.09-0.10 si hanno gli stessi effetti, ma quasi mai il periodo d'eccitazione, inquantochè subito compare la depresione. Dopo mezz'ora a tre quarti d'ora i riflessi scompaiono, la respirazione s'arresta, si ha uno stato di morte apparente; il cuore, messo a nudo, batte ancora debolmente e

Digitized by Google

lentamente (14-16 battiti al minuto), ed infine, dopo 4-6 ore, s' arresta in sistole, raramente in diastole.

La paralisi, anche in questo caso, è dovuta ad un'azione sul sistema nervoso centrale.

Un primo grado della paralisi (pura paralisi cerebrale) è quello in cui i soli movimenti volontari sono aboliti, mentre l'animale conserva normali i riflessi, ed applicata una corrente faradica molto bene viene condotta dal midollo spinale.

Un secondo grado della paralisi consiste in ciò che una corrente faradica, applicata sul moncone centrale del nervo sciatico reciso, non provoca alcun movimento di difesa nell'altra gamba, mentre la stessa corrente, applicata sul midollo spinale o sul moncone periferico del nominato nervo determina subito delle violenti scosse nella rispettiva estremità.

Finalmente, un terzo grado della paralisi consiste in ciò che una corrente, applicata sulla pelle al disopra del midollo spinale, non cagiona alcuna scossa, mentre applicata sul nervo sciatico ne produce parecchie.

Estratto alcoolico.

Nelle rane, il potere tossico dell'estratto alcoolico è minore di quello dell'estratto idroalcoolico, ma identica rimane la natura dei fenomeni. Difatti secondo le nostre ricerche, l'azione generale può essere riassunta, nei seguenti fenomeni:

Le dosi di gr. 0.01-0.05 provocano, dopo 30-60 minuti, uno stato d'eccitazione che dura 3-4 ore, gli animali saltano, ma facilmente ricadono su di un lato. Dipoi si ristabiliscono completamente.

Con le dosi di gr. 0.06-0.08, al periodo d'eccitazione, che può durare 4-5 ore (nelle rane femmine circa 2 ore), fa seguito un altro periodo in cui i movimenti volontari si rendono meno vivaci, mentre i riflessi si vanno indebolendo; indi l'animale, meccanicamente eccitato, non è capace di spiccare dei salti, ma solo fa dei tentativi infruttuosi e poco dopo, se si mette sul dorso, non riesce a riporsi nella posizione normale. I fenomeni dell'avvelenamento s'arrestano a questo punto e dopo un tempo variabile (6-8 ore) si dileguano.

Digitized by Google

Le dosi di gr. 0.09-0.10 fanno progredire la paralisi che alla fine di 10-12 ore è completa. Essa facilmente conduce a morte le rane femmine, mentre i maschi, quasi generalmente, superano l'avvelenamento e dopo 5-6 ore sono ristabiliti.

Alla dose di gr. 0.11-0.12, i sintomi che consistono in torpore, paresi, paralisi, appariscono più rapidamente (1-2 ore); l'animale sembra morto, mentre il cuore per qualche tempo (4-7 ore) continua a battere.

Anche gli effetti prodotti dall'estratto alcoolico sono dovuti ad un'azione della droga sul sistema nervoso centrale. I muscoli ed i nervi motori non sono punto influenzati. Se in una rana, a cui siasi legato un arto, non conprendendo nella legatura il nervo, s' inietta una dose mortale d'estratto alcoolico, la paralisi appare nei due arti nello stesso tempo. L'eccitabilità dei nervi e dei muscoli, saggiata comparativamente nel lato avvelenato e nel sano, non mostra altre differenze tranne quelle che risultano dalla legatura. Di ciò ci siamo convinti registrando le curve miografiche delle rane normali ed intossicate.

Estratto acquoso n. 2.

Dalle numerose esperienze eseguite risulta che questo estratto è fornito della stessa tossicità dell' acquoso n. 1, sicchè l'enumerazione dei sintomi presentati dagli animali d'esperimento essendo presso a poco una ripetizione dei fenomeni segnalati più avanti ci esimiano di riferirli in esteso.

Estratto fluido.

Le nostre esperienze collimano perfettamente con quelle di James Mitchell (30), di cui abbiamo in antecedenza parlato, quindi è ovvio di non insistervi.

Azione sul cuore.

Abbiamo veduto che, nelle rane paralizzate, il cuore messo allo scoperto, si trova per lo più arrestato in sistole. Ciò ci ha indotti a studiare, con qualche particolarità, l' influenza delle differenti preparazioni farmaceutiche d'*Ustilago maydis* sul cuore.

(30) James Mitchell. - Loc. cit. (v. nota 23).

Digitized by Google

Dopo aver messo, in più serie di rane, il cuore a nudo, e, dopo d'aver contato il numero dei battiti allo stato normale, s' iniettava, in un sacco linfatico del dorso, la soluzione dell'estratto, in quantità differenti. E per poterne meglio giudicare gli effetti, si contava il numero dei battiti in rane di controllo, a cui solo s' iniettava la stessa quantità di soluzione fisiologica pura.

Estratto acquoso n. 1.

Riassumiamo le osservazioni nella tavola seguente:

Rane 4, (*A*, *B*, *C*, *D*) maschi, del peso di gr. 25.

Ore	*Numero delle pulsazioni in un minuto*				*Osservazioni*
	A	*B*	*C*	*D*	
9	60	58	56	60	Cuore allo scoperto da 10 minuti.
9,5	—	—	—	—	Iniezione di $^{2}/_{10}$ c. c. nella rana *A*.
					» » $^{4}/_{10}$ » » » *B*.
					» » $^{6}/_{10}$ » » » *C*.
					» » $^{8}/_{10}$ » » » *D*.
9,8	56	50	47	48	
9,10	54	44	36	28	
9.15	54	32	28	24	
9,20	52	30	24	22	
9,25	50	26	22	18	
9,30	44	26	20	14	
9,40	42	26	22	12	
9,45	46	24	22	12	
9,50	48	22	20	11	
9,55	48	28	16	12	
10	50	32	16	10	
10,10	55	32	12	8	
10,20	55	36	12	8	
10,35	58	44	10	6	
11,10	—	54	10	4	
14	—	—	—	+	Nella rana *D* il cuore s'arresta in sistole.
20	—	—	52	—	

Digitized by Google

Da quanto abbiamo riferito risulta evidente che, già dopo pochi minuti dall' iniezione, costantemente s'osserva una diminuzione nel numero delle rivoluzioni cardiache. E queste si fanno anche più deboli, fino ad avere una contrazione superficialissima nel periodo sistolico. Se la dose non è mortale, i battiti dopo un tempo tanto meno lungo, non tardano a riprendere la loro attività, quanto meno è considerevole la dose iniettata, mentre se le dosi sono mortali il rallentamento va ordinariamente fino all'arresto definitivo in sistole, più di rado in diastole.

Anche per l'azione dell'estratto acquoso n. 2, dell' idroalcoolico, alcoolico e fluido, s'osserva un progressivo rallentamento delle contrazioni cardiache, mentre il periodo diastolico si prolunga e la sistole va perdendo d'energia.

Esperienze sui mammiferi.

Nell'esperienze eseguite sugli animali a sangue caldo abbiamo solo studiato l'azione dell'estratto acquoso n. 1 e dell'estratto fluido. Ci limitiamo quindi a riferirne solo alcune, come esempio delle moltissime che abbiamo praticato e che per brevità tralasciamo di narrare.

Azione Generale.

Estratto acquoso n. 1.

Esperienza I.

Coniglio del peso di gr. 1350.

Ore 14,30. — Iniezione nel tessuto sottocutaneo del dorso di 30 cc. della soluzione dell'estratto acquoso, eguale a gr. 3 di estratto, eguale a gr. 35,30 della droga.

Ore 15. — L'animale è relativamente tranquillo, emette leggiere grida.

Ore 15,30. — Non si muove spontaneamente. Presenta un certo grado di debolezza degli arti posteriori; molto ha perduto della sua primitiva vivacità. La testa tende a cadere in avanti, e, di tanto in tanto, cerca di reagire rialzandola.

Ore 16. — A poco a poco ha acquistato un aspetto sonnolento ed alza raramente la testa.

Ore 16,30. — Tenuto sospeso per le orecchie si nota la mancanza di paralisi delle membra posteriori, dibattendosi con una certa energia.

Digitized by Google

Ore 17,45. — Sta immobile. Eccitato cammina, ma lentamente e con fatica, poi resta immobile con la testa piegata.

Ore 18. — Lo stato di depressione generale è accompagnato, ad intervalli, da tremiti muscolari e talvolta da contrazioni addominali abbastanza forti.

Ore 18,30. — Spinto a muoversi, tenta di fare pochi passi, e, dopo grandi sforzi e movimenti della testa, in senso verticale, avanza di pochi centimetri, trascinando il treno posteriore che appare paretico. Conserva, per qualche tempo, le posizioni anormali che gli vengano date.

Ore 19. — Paralisi del treno posteriore.

Ore 19.30. — Abolizione della sensibilità tattile e dolorifica.

Il mattino seguente, alle ore 7, è trovato morto nello stesso posto dove lo si è lasciato e nella stessa posizione.

All'autopsia s'osserva: il cuore in sistole contenente sangue liquido con qualche coagulo fibrinoso; i vasi del cuore iniettati, come pure iniettati si presentano i polmoni, il fegato, i reni, le meningi e il midollo spinale.

Estratto fluido.

Esperienza II.

Coniglio del peso di gr. 1210.

Ore 8,40. — Iniezione nel tessuto sottocutaneo del dorso di 5 cc. di estratto fluido, eguale a 5 gr. della droga.

Ore 8,55. — Non si notano fenomeni speciali.

Ore 9,30. — Manifesta ipotermia che perdura più ore.

Ore 14,15. — Non modificandosi l'ipotermia, s'iniettano altri 10 cc. d'estratto.

Ore 14,30. — L'animale ha perduto un poco della sua vivacità; è sonnolento e lento nel muoversi, ma si ridesta ad ogni rumore.

Ore 14,45. — Si muove solo se viene eccitato: pupille dilatate. La temperatura è tornata normale.

Ore 16,10. — S'iniettano altri 5 cc. d'estratto.

Ore 16,30. — Aumenta lo stato d'abbattimento ed eccitato mostrasi pigro nei movimenti.

Ore 17. — Cammina barcollando e risponde agli stimoli con movimenti lenti.

L'indomani non presenta nulla d'abnorme.

Esperienza III.

Coniglio di gr. 1190.

Ore 9,50. — Iniezione nel tessuto sottocutaneo del dorso di 30 cc. di estratto, eguale a 30 gr. della droga. Temperatura rettale 37°,1.

Digitized by Google

Ore 10,20. — L'animale è pigro e col muso ed il ventre poggia sul suolo. Eccitato fortemente si muove, ma camminando trascina gli arti posteriori.

Ore 10,25. — Debolissima reazione agli stimoli meccanici, la sensibilità corneale intatta.

Ore 10,30. — Paresi del treno posteriore; camminando facilmente cade.

Ore 10,40. — La paresi si trasforma in paralisi. L'animale è incapace di reggersi, giace sul fianco.

Ore 10,55. — Eccitato con stimoli dolorifloi tenta di muoversi, senza riuscirvi.

Ore 11,10. — La paralisi va estendendosi al resto del corpo. Le forti eccitazioni dolorose destano poca reazione.

Ore 12. — Giace come morto. Respirazione lenta.

Ore 18. — Lo stato generale non è cambiato.

Ore 19. — L'animale tenta di muoversi, ma non reggendosi sugli arti, cade.

Ore 20. — Immobilità assoluta.

Questo stato perdura fino alle ore 12 del giorno seguente: alle ore 15 è trovato morto.

Il reperto anatomopatologico è identico a quello riscontrato nell'avvelenamento con l'estratto acquoso.

Dall' insieme delle esperienze eseguite sui conigli e sulle cavie, risulta che non esistono differenze rilevanti tra l'avvelenamento con l'estratto acquoso e fluido. Il decorso dei fenomeni, sia nell'uno che nell'altro, è lungo, e, come nelle rane, si hanno prevalentemente dei fenomeni di paralisi. Inoltre, la temperatura centrale evidentemente subisce un'abbassamento, che non si deve mettere in conto delle normali oscillazioni, come si può vedere seguendo per alcuni giorni il decorso della temperatura dell'animale.

Azione sulla pressione sanguigna.

Le ricerche furono eseguite su cani, mettendo in comunicazione l'arteria carotide di destra con un manometro di François Franck, e questo con l'apparecchio scrivente le oscillazioni della colonna di mercurio, corrispondenti alle variazioni della pressione arteriosa. In ogni caso si praticò la tracheotomia, la curarizzazione e la respirazione artificiale.

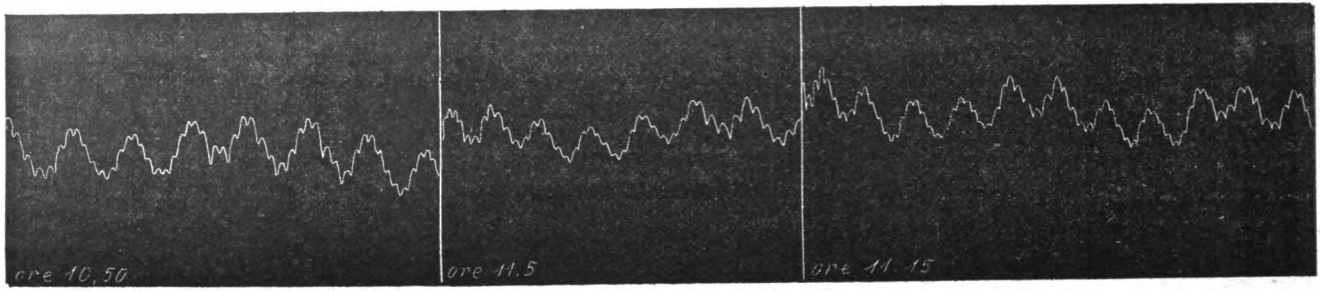
Digitized by Google

Estratto acquoso n. 1.

ESPERIENZA IV.

Cane del peso di Kg. 8.

Ore	*Press. media artificiale in mm. Hg.*	*Pulsazioni in un minuto*	*Osservazioni*
10,50	112	120	
10,55	—	—	Iniezione sottocutanea di 5 cc. della soluzioni d'estratto acquoso, eguale 50 cg. d'estratto, eguale gr. 5,90 della droga.
11,05	120	100	
11,10	121	80	
11,12	120	72	
11,15	124	70	
11,18	121	70	
11,20	118	75	



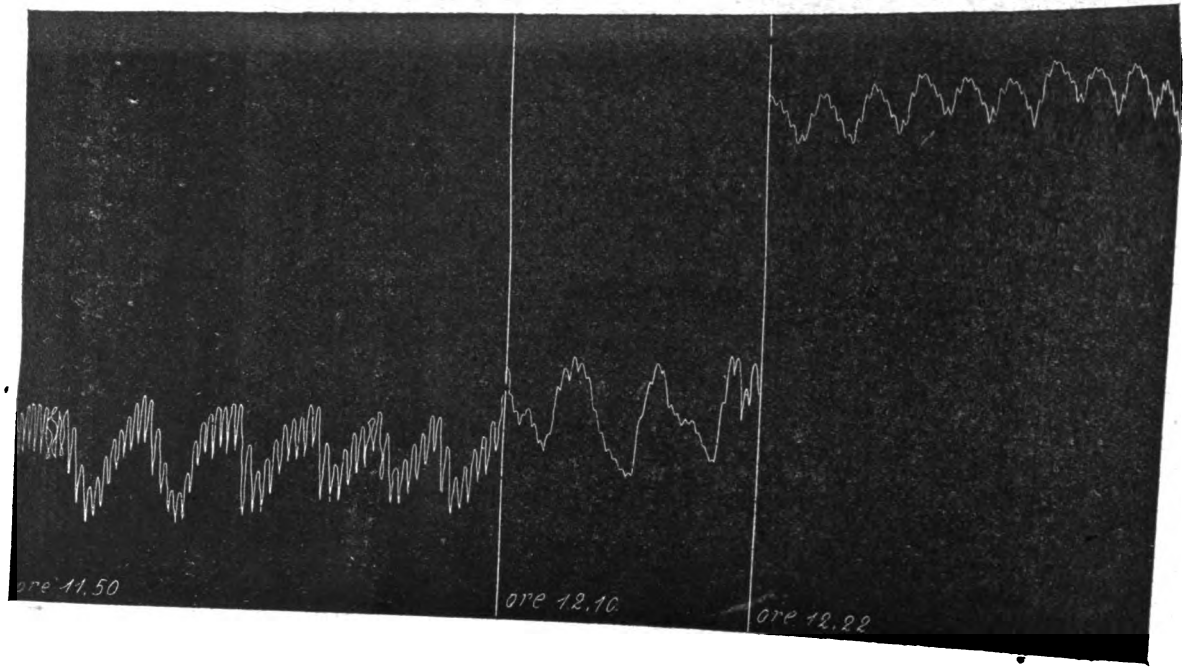
Il tracciato grafico indica le variazioni della pressione arteriosa verificatasi durante l'esperienza quarta.

Digitized by Google

Cane del peso di Kg. 6,8000.

ESPERIENZA V.

Ore	*Press. media artificiale in mm. Hg.*	*Pulsazioni in un minuto*	*Osservazioni*
11,50	115	125	
11,55	—	—	Iniezione sottocutanea di 5 cc. della sosoluz. d'estr. acquoso, eguale 50 cg. di estr., eguale gr. 5,90 della droga.
12,10	134	104	
12,15	160	90	
12,22	218	140	Taglio dei vaghi al collo.
12,30	218	144	



Il tracciato grafico riproduce le variazioni della pressione arteriosa osservate nell'esperienza quinta.

Digitized by Google

Estratto fluido.

ESPERIENZA VI.

Cane del peso di Kg. 5,500.

Ore	*Press. media artificiale in mm. Hg.*	*Pulsazioni in un minuto*	*Osservazioni*
11	150	140	
11,05	—	—	Iniezione sottocutanea di 5 cc. dell'estratto fluido.
11,15	160	115	
11,18	165	105	
11,22	164	100	
11,26	166	90	
11,30	160	90	

Come chiaramente risulta dalle riferite esperienze e dall'osservazione delle curve grafiche, l'estratto acquoso e l'estratto fluido d'*Ustilago maydis*, somministrati per via ipodermica, hanno azione sulla frequenza del polso e sulla pressione sanguigna. Si ha un rallentamento del polso, che è dovuto alla stimolazione del centro del vago, giacchè sezionando i vaghi al collo esso scompare; la pressione lievemente s'eleva, e ciò può essere in rapporto con le modificazioni dei lavoro del cuore o del calibro dei vasi sanguigni. Ed ora che sappiamo quale sia l'azione sulla frequenza delle pulsazioni cardiache, ci rimane di veder come si comportino i vasi sanguigni sotto l'azione dei due estratti.

AZIONE SUI VASI SANGUIGNI.

In un cane dissanguato, si toglievano rapidamente i reni, avendo cura di lasciare intatta la grossa capsula adiposa che li circonda e di recidere i vasi il più lontanamente possibile dall'ilorenale. Quindi il tutto veniva collocato in un vaso pieno di sangue defibrinato caldo, proveniente dallo stesso animale. Rapidamente, una cannula, s'introduceva nell'arteria renale ed

Digitized by Google

un' altra nella vena, ed ambedue vi si legavano. Il rene in esame veniva appeso al disotto d' una speciale campana di vetro, sovrapposta ad un recipiente di porcellana, il cui fondo era ricoperto da uno strato d'ovatta bagnata con acqua. L'apparecchio si riscaldava con piccole fiammelle di gas illuminante, in modo da ottenere un ambiente saturo di vapore d'acqua ad una temperatura pressochè costante di 39° C., come si constatava a mezzo di un termometro posto nell' interno della campana.

Delle due cannule, attraverso un tappo di sughero adattato all'apertura superiore della campana, quella corrispondente all'arteria si poneva in comunicazione con due bottiglie di Woulf, immerse in un bagno d'acqua alla temperatura di 38° C., l'altra, corrispondente alla vena, comunicava, col tubo di deflusso.

Nelle due bottiglie si metteva del sangue defibrinato di bue mescolato con siero fisiologico di Gaule e Kroneker (Na Cl 0,6 %; Na OH 0,05 %, H^2O distillata 100) nelle proporzioni di $^1/_2$ di sangue e $^1/_2$ di siero; in una delle bottiglie il sangue era avvelenetato con 5 cc. della soluzione d'estratto acquoso o fluido d'*Ustilago* per 10 cc. di sangue.

Mediante un rubinetto a due vie si poteva fare circolare a volontà il contenuto dell'una e dell'altra bottiglia.

Il sangue era spinto attraverso il rene sotto una pressione costante di 120 mm. Hg., ottenuta con l'aria compressa, mercè una colonna d'acqua proveniente da un recipiente posto ad una data altezza.

Riportiamo dal nostro protocollo i risultati di due esperienze, scelte fra le tante che abbiamo fatto nel modo or ora ricordato.

Digitized by Google

Esperienza VII.

Ore	*Fluiscono dalla vena renale*	*Durante il tempo di*	*Osservazioni*
8,5	20 cc.	3',30"	Sangue normale.
8,10	20 »	3',50"	
8,16	5 »	1',2"	
8,20	10 »	4',50"	Sangue con estratto acquoso: 5 cc. estratto acquoso (corrisp a gr. 5,90 della della droga) per 100 di sangue.
8,26	5 »	3',40"	
8,32	5 »	5',45"	
8,40	5 »	5',40"	
8,48	3 gocce	15"	

Estratto fluid.

Esperienza VIII.

10	10 cc.	1',30"	Sangue normale.
10,8	10 »	1',25"	
10,11	5 »	40"	
10,17	10 »	3',25"	Sangue con estratto fluido: 5 cc. estr. fluido per 100 di sangue.
10,22	10 »	4',10"	
10,30	5 »	3',50"	
10,35	15 gocce	50"	

Dalle riferite esperienze si rileva che, tanto l'estratto acquoso quanto il fluido esercitano sui vasi sanguigni una manifesta azione vasocostrittrice. E pensando all'azione paralizzante della droga, come si è notato per i due estratti sui centri nervosi, si è indotti ad ammettere che possa trattarsi d'un'azione paralizzante sui gangli vasodilatatori.

Digitized by Google

Azione sull' utero.

Il Kobert (31) osserva che l'esperienze sull'azione ecbolica di un rimedio hanno valore, allorchè vengono eseguite sugli animali non legati. È per questo che dapprima abbiamo sperimentato sopra animali (gatte, coniglie e cavie gravide ad epoche diverse di gravidanza) senza legami di sorta od affatto vivisezionati; dipoi sugli stessi a cui si praticava la curarizzazione, la respirazione artificiale, la laparotomia, e l'utero, messo allo scoperto, veniva osservato in un termostato.

Il risultato delle ricerche, riassumendole succicatamente il più possibile, è il seguente:

Estratto acquoso n. 1.

Esperienza IX.

Gatta, del peso di gr. 3520, a gravidanza avanzata.

Ore 8,30. — Iniezione sottocutanea di 8 cc. della soluzione d'estratto acquoso, eguale a 80 cg. d'estratto, eguale a gr. 9,40 della droga.

Ore 12. — Nulla di speciale; l'animale è alquanto abbattuto e non vuol prendere cibo.

Ore 20. — Identico stato.

Il mattino seguente, alle ore 7, è trovato morto. All'autopsia si notano nell'utero cinque feti morti, alla di cui sezione nulla si riscontra d'abnorme.

Esperienza X.

Coniglia, del peso di gr. 1750, nel 20° giorno di gravidanza.

Ore 15,30. — L'animale viene curarizzato. Tracheotomia. Respirazione artificiale.

Ore 15,35. — S'apre la cavità del ventre. In conseguenza dell' inevitabile raffreddamento, ad onta di tutte le precauzioni, nel primo momento avvengono evidenti contrazioni dell'utero, che poi non più si ripetono.

Ore 15,40. — L'animale viene trasportato in un termostato. L'utero, bene visibile, non presenta alcun movimento.

Ore 15,42. — Iniezione sottocutanea di 5 cc. della soluzione d'estratto acquoso, eguale a 50 cg. d'estratto, eguale a gr. 5,90 della droga.

(31) Kobert. - *Lehrbuch der Intoxikationen.* - Stuttgart, p. 150, 1893.

Digitized by Google

Ore 15,50. — Compaiono delle contrazioni uterine evidentissime e nello stesso tempo una manifesta vasocostrizione dei vasi della parete dell'intestino.

Ore 15,55. — I movimenti uterini addivengono più energici, conservando la loro frequenza. Essi sono dovuti alle contrazioni della parete uterina e punto ai movimenti fetali, giacchè dapprima si manifestano in quei punti ove i feti non sono contenuti, poi in modo peristaltico si estendono al resto dell'utero.

Ore 16,05. — La vasocostrizione diminuisce, ma le contrazioni conservano la loro forza e frequenza.

Ore 16,20. — Le contrazioni sono addivenute più deboli e più rare.

Ore 16,30. — Sezionato l'utero, si estraggono sei feti viventi. Emorragie puntiformi in corrispondenza dell' inserzioni placentari.

Estratto fluido.

Esperienza XI.

Cavia, al termine della gravidanza, del peso di gr. 1120.

Ore 16,50. — Iniezione sottocutanea di 8 cc. d'estratto fluido.

Ore 17,20. — Sensibile ipotermia.

Ore 17,30. — Altra iniezione di 4 cc. d'estratto fluido.

Ore 17,40. — L'animale ha movimenti lenti, rifiuta il cibo.

Ore 17,50. — Lo stato d'abbattimento è aumentato; stimolato grida vivacemente, ma non cammina.

Ore 18,50. — Continua lo stesso stato.

Il giorno seguente alle ore 3, muore senza fenomeni appariscenti. All'autopsia si riscontrano cinque feti morti, che, sezionati, non presentano nulla di speciale, tranne una manifesta iniezione dei vasi sanguigni.

Esperienza XII.

Coniglia, del peso di gr. 1550, pressochè alla fine della gravidanza.

Ore 8. — L'animale viene tracheotomizza o e curarizzato. Respirazione artificiale.

Ore 8,05. — La cavità del ventre è aperta nel termostato, osservato l'utero non mostra alcuna contrazione appariscente.

Ore 8,10. — Iniezione sottocutanea di 5 cc. d'estratto fluido.

Ore 8,20. — Energiche contrazioni uterine ed intestinali, insieme a vasocostrizione marcatissima specie da parte dei vasi intestinali.

Ore 8.30. — Le contrazioni si mantengono forti ed intermittenti.

Ore 8,50. — Cessano quasi intieramente. Aperto l'utero s'estraggono cinque feti, di cui uno morto.

Digitized by Google

In parecchie altre esperienze, praticate nel modo anzidetto, s'è costantemente confermato:

1. che l'estratto acquoso e fluido provocano intense contrazioni uterine in animali nei quali l'utero sia mantenuto in sito con centri nervosi intatti;

2. che dette contrazioni sono analoghe alle fisiologiche e punto hanno il carattere tetanico, pari a quelle determinate dalla segala cornuta;

3. che le contrazioni stesse, quantunque energiche, non sono sufficienti per determinare l'aborto od il parto negli animali in esperimento;

4. che la causa delle contrazioni uterine probabilmente deve esser di natura vasomotoria.

Dalle cose finora dette e dai risultati sperimentali ottenuti ci crediamo autorizzati a trarre le seguenti

Conclusioni.

I. — Nelle rane (rana esculenta):

a) L'estratto acquoso e fluido d'*Ustilago maydis*, somministrati per via ipodermica o intraperitoneale, hanno un potere tossico che è maggiore dell'estratto idroalcoolico e più ancora dell'alcoolico.

b) L'azione tossica consiste nel determinare sintomi di paralisi: dapprima la perdita dei movimenti volontari, poi l'abolizione dei movimenti ioidei e dei riflessi, in ultimo l'arresto del cuore in sistole.

c) La paralisi è d'origine centrale.

d) Nel cuore si ha la diminuzione del numero delle contrazioni, accompagnata dal prolungamento della diastole.

II. — Nei mammiferi (cavie, conigli, gatte, cani) l'estratto acquoso e fluido, iniettati sotto la cute, determinano:

a) Fenomeni generali che rassomigliano a quelli che si verificano nelle rane.

b) Un'evidente ipotermia centrale.

c) Rallentamento del polso, dovuto alla stimolazione del centro del vago.

Digitized by Google

d) Lieve aumento della pressione sanguigna che deve essere riferita alla vasocostrizione.

e) Vasocostrizione notevole dovuta ad un'azione paralizzante sui gangli vasodilatatori.

f) Contrazioni uterine intense. Esse sono analoghe alle contrazioni fisiologiche, ma non tali da determinare l'aborto od il parto.

g) Queste contrazioni, come s'è ricordato ragionando sui corollari dell'esperienze fatte nell'utero, sono legate ad un'azione vasomotoria.

La droga, dati i risultati dell'esperienze farmacologiche, potrà avere una sicura applicazione in terapia, come agente vasocostrittore ed ecbolico, in sostituzione della segala cornuta o di altri farmaci di questa categoria.

Se chiudo questo lavoro col ringraziare il mio maestro, professor Colasanti, non è per obbedire ad una consuetudine, bensì per esprimere un sentimento di riconoscenza vivissima che mi lega a Lui, che mi fu sempre cortese di consigli e d'incoraggiamenti, e della cui benevolenza ho sempre largamente profittato.

SPIEGAZIONE DELLE TAVOLE.

Tavola I.

Ustilago maydis che ha invaso le varie parti della pianta.

Tavola II.

Fig. 1. - *Ustilago maydis.* Pannocchia le cui brattee sono state aperte per mostrare i tumori carboniosi che occupano l'apice di essa. Le brattee sono ricoperte di spore.

Fig. 2, 3. - Id. Pannocchia deformata, fittamente coperta con grosse e piccole tumefazioni di carbone (dopo l'allontanamento delle brattee). Le tumefazioni hanno ancora forma invariata (eccetto le tre grandi a destra nella parte superiore fig. 2).

Fig. 4. - Id. Le tumefazioni all'apice della pannocchia sono aperte, disseccate e lasciano cadere le spore.

Fig. 5. - Id. Pannocchia completamente deformata e degenerata in tumefazioni di carbone. Le tumefazioni sono ancora chiuse.

Fig. 6. - Id. Tumori di carbone sullo stelo e sulle foglie del *Mais.*

Digitized by Google

F. de-Marchis.
Ricerche sull'ustilago maydis.

Digitized by Google

Lit. E. Battisti - Roma

Digitized by Google

F. de-Marchis.
Ricerche sull' ustilago maydis.

Digitized by Google

Lit. E. Battisti - Roma

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI

L' INFLUENZA DEL PIROGALLOLO SUI PROCESSI D' OSSIDAZIONE E SINTESI

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A BONANNI. — L'influenza del pirogallolo sui process d'ossidazione e sintesi.

L'azione che nell'organismo ha il pirogallolo, massime dopo le ricerche di Cl. Bernard (1), Jüdell (2), Baumann ed Herter (3), Wedl (4), Weyl ed Anrep (5), Neisser (6), Danilewsky (7), Petrone (8), Benini (9) e Braunstein (10), presenta un grandissimo interesse biologico e farmacologico.

(1) C. Bernard. - *Leçons sur le propr. phys. ecc.* - Vol. II, p. 144, 1859.

(2) G. Jüdell. - *Ueber das Verhalten der Gallussäure und Pyrogallussäure im Thierorganismus.* - Med. chem. Unters. von F. Hoppe-Seyler, Heft 3, p. 422, 1868.

(3) E. Baumann und E. Herter. - *Ueber die Synthese von Etherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischer Ssubstanzen im Thierkörper.* - Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. I., p. 249, 1877-78.

(4) Wedl. - *Ueber die Einwirkung der Pyrogallussäure auf die rothen Blutkörperschen.* - Wiener Acad. Bd. LXIV, p. 405, 1871.

(5) Th. Weyl und J. Anrep. - *Ueber Kohlenoxyd-Hämoglobin.* - Du Bois Reymond's Arch. p. 227, 1880.

(6) A. Neisser. - *Klinisches und Experimentelles zur Wirkung der Pyrogallussäure.* - Zeitschr. f. klin. Med. Bd. I., p. 88, 1879.

(7) B. Danilewsky. - *De l'effet physiologique du pyragallol sur les animaux.* - Russkaja Medicina, n. 13 et 14, 1885

(8) Petrone. - *Ricerche sperimentali sull'avvelenamento da acido pirogallico.* Bull. delle sedute dell'Accademia Gioenia di Catania, serie IV, vol. VIII, anno LXXII, mem. IV, 1895.

(9) A. Benini. - *Di alcune condizioni che modificano l' isotonia del sangue.* - Atti e Rend. dell'Accad. med. - chir. di Perugia, vol. IX, p. 317, 1897.

(10) A. Braunstein. - *Influence du pyrogallol sur l'elimination de l'acide carbonique par les animaux.* - Arch. inter. de Pharmacol. et de Therap., vol. VI, p. 195, 1899.

Digitized by Google

È nota l'affinità del pirogallolo per l'ossigeno libero o legato ai tessuti ed alle cellule sanguigne, quindi l'utilità d' instituire delle ricerche onde apprezzare il decorso dei processi ossidativi e sintetici che s'avvera negli animali sottoposti all' influenza del ricordato farmaco.

Nell' intento di determinare il grado delle ossidazioni organiche, mi servii del metodo di valutazione dello zolfo eliminato coll'urina, e di quello così detto del benzolo, che Nenki e Sieber (11) preconizzarono come indice di misurazione delle ossidazioni organiche. Quindi, a valutare le due varietà di zolfo (totale e neutro), seguii i noti metodi del Salkowski, come già praticai nell'altro mio lavoro sulle ossidazioni e sintesi durante il cocainismo cronico (12). Per il dosaggio del fenolo, prodottosi nell'organismo in seguito all'ossidazione del benzolo, m'attenni a quanto di recente ha prescritto il Neuberg (13). Ho paragonato i risultati ottenuti con quelli che vengono forniti dal metodo spettrofotometrico, di cui ho parlato in altre mie ricerche (14).

Nell' interesse poi di farmi un' idea dei processi di sintesi, ricercai il modo di comportarsi dell'acido ippurico che si forma nell'organismo, dietro la somministrazione dell'acido benzoico, dato in forma di benzoato sodico. E tanto l'acido benzoico libero che il copulato venivano determinati con il metodo di Jaarsveld e Stokvis (15), tenendo conto delle modificazioni apportatevi dal Wiener (16).

(11) Nenki und Sieber - *Ueber eine neue Methode die physiologische Oxydation zu messen und über den Einfluss der Gifte und Krankheiten auf dieselbe.* - Pflüger's Arch. f. d. gesam. Physiol. Bd. XXXI, p. 319, 1883.

(12) A. Bonanni. - *I processi d'ossidazione e sintesi nell'avvelenamento cronico per cloridrato di cocaina.* - Bull. della R. Accad. med. di Roma, anno XXVI, p. 603, 1900.

(13) E. Neuberg. - *Ueber die quantitative Bestimmung des Phenols im Harn.* - Zeitschr. f. physiol Chem., Bd. XVIII, p. 122, 1899.

(14) A. Bonanni. - *Il dosaggio ottico dell'antipirina, tallina e fenolo.* - Bull. della R. Accad. med. di Roma, an. XXVI, p. 225, 1900.

(15) Jaarsveld und Stokvis. - *Ueber den Einflus von Nieren Affectionen auf die Bildung von Hippursäure.* - Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. X, p, 268, 1879.

(16) H. Wiener. - *Ueber das Glykokoll als intermediäres Stoffwechselproduct.* - Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI, p. 313, 1898.

Digitized by Google

Seguendo l'ordine di cui ho già tenuto parola, in altrettanti quadri sintetici (vedi tab. I-VII), riassumo l'esperienze fatte sul coniglio, tenuto a dieta costante per qualità e quantità.

TABELLA I. — **Coniglio A.** (Periodo normale).

Data	*Peso dell'animale* gr.	*Solfo contenuto nell'urina* a) *eliminato come* H^2SO^4	b) *eliminato come solfo neutro*	*Somma* a) + b)	*Solfo neutro % rispetto al solfo totale*
1 maggio 1900 .	2920	0,0285	0,0072	0,0357	20,2
2 » » .	»	0,0379	0,0088	0,0467	18,8
3 » » .	»	0,0270	0,0076	0,0346	21,9

TABELLA II. — **Coniglio A.** (Periodo sperimentale).

Iniezione sottocutanea di gr. 1,5 di pirogallolo *pro-die*.

7 maggio 1900 .	2920	0,0385	0,0130	0,0515	25,24
8 » » .	—	0,0300	0,0122	0,0422	28,90

TABELLA III. — **Coniglio B.** (Periodo normale).

10 maggio 1900	2010	0,0320	0,0086	0,0406	21,18
11 » »	»	0,0390	0,0098	0,0488	20,08
12 » »	»	0,0385	0,0110	0,0495	22,22
13 » »	»	0,0408	0,0114	0,0522	21,83

TABELLA IV. — **Coniglio B.** (Periodo sperimentale).

Iniezione sottocutanea di gr. 1,5 di pirogallolo *pro-die*.

15 maggio 1900	2010	0,0400	0,0150	0,0550	27,27
16 » »	—	0,0428	0,0201	0,0629	31,95

Digitized by Google

TABELLA V. — **Coniglio C.** del peso di gr. 1820. — *a*) Periodo normale.

Data	*Fenolo eliminato* gr.	
26 aprile 1900 .	—	Ore 8 ant. - Iniezione di 1 gr. di benzolo.
27 » » .	0,015	
28 » » .	0,093	
29 » » .	0,025	

TABELLA VI. — **Coniglio C.** del peso di gr. 1820. — *b*) Periodo sperimentale.

30 aprile 1900 .	—	Ore 8 ant. - Iniezione di 1 gr. di benzolo. Ore 8,30 ant. - Iniezione sottocutanea di gr. 1,5 di pirogallolo, che si ripete nel giorno successivo primo maggio.
1 maggio » .	0,009	
2 » » .	0,080	
3 » » .	0,007	

TABELLA VII. — **Coniglio D.** (Periodo sperimentale).

(Ogni serie è della durata di 4 giorni).

Numero della serie	*Peso dell'animale* gr.	*Quantità di acido benzoico somministrato*		*Acido benzoico libero eliminato*		*Acido benzoico copulato eliminato*		*Somma* a) + b)	
		in toto gr.	*pro-Kg. dell'animale* gr.	a) *in toto*	*pro-Kg. dell'animale* gr.	b) *in toto*	*pro-Kg. dell'animale* gr.		
I	1900	2,774	1,46	1,2001	0,6311	1,5205	0,8002	2,7206	
II	»	3,040	1,60	1,0738	0,5652	1,6986	0,894	2,7724	
III	»	2,774	1,46	1,598	0,8357	0,9927	0,5225	2,5907	Al coniglio furono iniettati sottocutaneamente gr. 1,5 di pirogallolo *pro-die* nel 1° e 3° giorno della I serie delle icerche.

Digitized by Google

Dall'assieme delle cose riferite, dagli studi fatti e dai risultati ottenuti, mi credo autorizzato a concludere quanto appresso:

a) Gli animali, sotto l'influenza del pirogallolo, presentano, rispetto al valore normale, un notevole e costante aumento della quantità totale dello zolfo eliminato. Infatti, mentre nel coniglio *A*, la media quantitativa giornaliera dello zolfo eliminato, prima dell'iniezione del pirogallolo, era di gr. 0,0290, dopo l'iniezione raggiungeva gr. 0,0469; nel coniglio *B*, da grammi 0,0477 *pro-die*, saliva a gr. 0,0589.

b) L'accresciuta eliminazione dello zolfo totale indica che, nell'organismo dell'animale, sotto l'influenza del pirogallolo, si verifica un aumento nella disintegrazione del materiale proteico.

c) In condizioni normali, rispetto allo zolfo totale, l'eliminazione dello zolfo neutro, fra i singoli animali, presenta delle variazioni individuali che, nello stesso soggetto, non sono giornalmente rilevanti.

d) Nell'animale a cui s'inietta del pirogallolo, il rapporto fra zolfo neutro e zolfo acido ha una costante deviazione dal grado normale. Invero, nel coniglio *A*, la media quantitativa giornaliera dello zolfo neutro per cento, rispetto allo zolfo totale, prima dell'iniezione del pirogallolo, era di gr. 20,3, dopo l'iniezione raggiungeva gr. 27,07; nel coniglio *B*, da gr. 21,33 *pro-die*, saliva a gr. 29,61. Si ha quindi un decremento nei processi ossidativi dei tessuti.

e) Il comportamento del benzolo introdotto nell'organismo è conforme alla precedente conclusione. Infatti, l'animale, durante il periodo normale, a parità di condizioni, elimina coll'urina gr. 0,133 di fenolo, invece nel periodo sperimentale ne elimina solo gr. 0,096.

f) Parallelamente ai processi d'ossidazione, s'affievoliscono anche i processi sintetici. Sotto l'influenza del pirogallolo, la quantità dell'acido benzoico copulato sensibilmente decresce. Da gr. 0,8471 *pro-Kg.*, in condizioni normali, scende a gr. 0,5525 *pro-Kg.* durante l'intossicazione pirogallolica.

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. ALESSANDRO BALDONI

IL VALORE DELLA PARALDEIDE

COME REATTIVO DELLO JODIO

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. ALESSANDRO BALDONI. — Il valore della paraldeide come reattivo dello jodio.

In occasione delle ricerche fatte sul composto jodato tiroideo (1), passando in rassegna i metodi proposti per svelare le minime tracce di jodio, trovammo che, per sensibilità e facilità d'applicazione, merita la massima attenzione il reattivo proposto dal Wachhausen (2). Questi rinvenne che se, in presenza della salda d'amido, si mescola una soluzione di joduro potassico con la paraldeide, nella superficie di separazione dei due liquidi, a seconda della concentrazione, si verifica una colorazione rossa o bleu, a forma di macchie che indicano la presenza dello jodio libero.

In tal modo l'Autore assodò che la paraldeide, meglio di ogni altro reattivo, liberava lo jodio dai joduri di sodio, potassio e ferro. Ma la reazione non ha luogo tanto prontamente, come d'ordinario si verifica col cloro, col cloruro ferroso, coll'acido nitroso e col permanganato di potassio. Essa sarebbe però più sicura e sensibile. E, mentre per le soluzioni allungate con gli altri reattivi si ottiene un risultato negativo o dubbioso, con la paraldeide sarebbe sempre positivo. Circa poi la sensibilità della reazione, accennando l'Autore ad alcuni dati comparativi

(1) A. Baldoni - *I corpi proteici della tiroide.* - Bull. della R. Acc. Med. di Roma. An. XXVI, p. 184, 1900.

(2) Wachhausen - *Ueber die zersetzende Einwirkung von Paraldeyd auf Jodverbindungen.* - Pharmac. Zeit. An. XLII, N. 11, p. 95, 1897.

Digitized by Google

fra i vari reagenti dello jodio, notò che essi, per rapporto alla trovata sensibilità, potevano venire enumerati con la seguente scala:

Permanganato potassico	1 : 10000
Cloro	1 : 100000
Acido nitroso	1 : 200000
Paraldeide	1 : 500000 — 1 : 1000000

Oltre di ciò, il Wachhausen ha osservato che, se talora con quest'ultima diluizione la reazione non si ottiene, necessita ricercare lo jodio aggiungendo alla soluzione di joduro, trattata con alcune gocce di paraldeide, della salda d'amido e quindi estrarre lo jodio a mezzo del solfuro di carbonio.

Ripetendo il processo, abbiamo notato che, con l'aggiunta, ad una soluzione acquosa di joduro di potassio, in presenza della salda d'amido, di alcune gocce di paraldeide, nella zona di contatto dei due liquidi, non ci fu dato di osservare la formazione della caratteristica colorazione di cui fa parola il Wachhausen. E quantunque, per mettere meglio la paraldeide a contatto con lo joduro di potassio, si fosse ben bene agitato il liquido, purtuttavia il risultato fu sempre negativo, anche allorchè tentammo di estrarre lo jodio a mezzo del solfuro di carbonio. Avvenuto ciò, provammo parecchi campioni di paraldeide, ottenendo, anche in presenza di non lievi quantità di joduro potassico, dei risultati ora positivi, altre volte negativi. Nel ricercare la cagione del fatto, fu riscontrato che la reazione si avvera solo allorchè la paraldeide, per lungo tempo, era stata esposta all'aria ed alla luce. E ciò viene comprovato dal fatto che, allorquando un campione del reattivo, corrispondente alle ricordate condizioni, veniva purificato, non è più adatto a svelare la presenza dell'alogene. Quindi la reazione non avverrebbe con la paraldeide pura, ma solo quando essa è inquinata da impurezze, specie dai prodotti di scomposizione, facili a formarsi in un liquido vecchio che abbia subìto l'azione della luce e dell'aria. Si sa infatti che la paraldeide, da più tempo preparata, allorchè è conservata in un vaso, ove possa penetrare l'aria e la luce diffusa, fissa l'ossigeno ed addiviene acida per forma-

Digitized by Google

zione di acido acetico (1), come è indicato nella seguente equazione:

$$CH_3\,C\begin{matrix}-H\\=O\end{matrix} + O = CH_3\,C\begin{matrix}-OH\\=O\end{matrix}$$

Forti di ciò, è ovvio l'ammettere che per la paraldeide accada, in parte, ciò che da parecchio tempo è stato dimostrato per l'etere. È noto infatti che nell'etere, per prolungata azione della luce e dell'umidità, si forma acqua ossigenata ed alcool vinilico, mentre il liquido acquista reazione acida per formazione di acido acetico. La presenza dell'alcool vinilico, secondo Schaer (2), è legata a quella del perossido di idrogeno.

Infatti:

$$\begin{matrix}CH_3\text{-}CH_2\\CH_3\text{-}CH_2\end{matrix}\!\!> O + O_3 = \begin{matrix}CH_2 = CH\text{-}OH\\CH_2 = CH\text{-}OH\end{matrix} + \begin{matrix}OH\\|\\OH\end{matrix}$$

Il Richardson (3) però sostiene che la formazione avviene per l'azione della luce che fissa l'ossigeno dell'aria direttamente sull'acqua ed il biossido d'idrogeno formatosi acquista maggiore stabilità per la presenza dell'etere.

Poco appresso alle ricerche del Richardson, Dunstan e Dymond (4) dimostrarono che l'etere dà luogo alla formazione dell'acqua ossigenata per le impurezze che contiene: ed invero se vengono rimosse, nell'etere purificato, tanto se custodito in luogo umido ed a contatto dell'aria, che in luogo perfettamente secco e in boccie ermeticamente chiuse, non ha più luogo la formazione dell'acqua ossigenata ed anche con i più sensibili reattivi non ci è permesso di svelarne la benchè minima traccia.

Ultimamente Rimini (5), avendo avuto occasione di fare delle ricerche sull'argomento, ripete l'ipotesi del Richardson come vera ed accettabile. Egli suppone che nell'etere, in condizioni speciali, si formi del biossido di idrogeno che, a sua volta,

(1) B. Fischer - *Die neueren Arzneimittel für Apotheker Aerzte und Drogisten.* - Berlin, p. 76, 1893.

(2) Guareschi - *Acqua ossigenata.* - Supp. ann. d. Enciclop. chim scient. ed ind. - Vol. XIII, p. 1, 1897.

(3) Guareschi - (loc. cit., vedi nota 4).

(4) Guareschi - (loc. cit., vedi nota 4).

(5) E. Rimini - *Sopra una reazione colorata dell' alcool vinilico.* - Gazz chim. ital. Vol. XXIX, parte I, p. 390, 1899.

Digitized by Google

agendo sullo stesso etere, vi determinerebbe la produzione di alcool vinilico, come viene indicato con la seguente equazione :

$$\begin{matrix} CH_3 . CH_2 \\ CH_3 . CH_2 \end{matrix} > O + \begin{matrix} HO \\ | \\ HO \\ \\ HO \\ | \\ HO \end{matrix} . \begin{matrix} CH_2 = CH . OH \\ CH_2 = CH . OH \end{matrix} + 3H_2O$$

Ma siccome poi si verificò che l'etere purificato non presenta più traccia di acqua ossigenata, ammise che il perossido d'idrogeno, man mano che si forma, si distrugga, dando luogo alla produzione dell'alcool vinilico, come è indicata nella ricordata equazione. Ed il Rimini crede tanto più esatta la sua ipotesi, inquantochè quest'etere che non presenta traccie svelabili di acqua ossigenata, dà sempre positiva la reazione dell'alcool vinilico.

Da tutto ciò ne emerge che nella paraldeide, alla pari che nell'etere, per l'azione della luce e dell'umidità dell'aria, si formerebbe dell'acqua ossigenata, a cui sarebbe dovuto lo spostamento dello jodio dallo joduro di potassio.

A conforto di quest'ipotesi sta il fatto che, in tutti i campioni, coi quali s'ottenne positiva la reazione del Wachhausen, si ebbe altresì la colorazione azzurra col bicromato di potassio ed acido solforico, propria dell'acqua ossigenata.

Ma oltre la paraldeide, preparata da vecchia data, anche l'essenza di trementina, resa ad arte leggermente acida, la tintura di guajaco, e molti campioni di etere, che da più tempo erano in laboratorio, ugualmente bene si prestarono per la reazione dei joduri. E tali sostanze, come a tutti è noto, hanno, pari alla paraldeide, la proprietà di fissare l'ossigeno dell'aria.

Che l'acqua ossigenata sia un reattivo dei joduri è generalmente noto, inquantochè, da molto tempo, s'usano delle soluzioni di joduro potassico per il saggio quantitativo del biossido di idrogeno (1). Ed in vero, se si trattano 1-2 c.c. d'acqua

(1) Guareschi - *Acqua ossigenata.* - Supp. ann. d. Enciclop. chim. scient. ed ind. Vol. I, p. 329, 1884-85. - Ibid. Vol. V, p 207, 1889.

Digitized by Google

ossigenata acidulata con un eccesso d'una soluzione di joduro potassico si ha:

$$H_2O_2 + 2KJ + 2HCl = 2KCl + 2H_2O + J_2$$

Il KJ lasciando il suo K al Cl si trasforma in HJ ed è precisamente questo che reagendo sull'H_2O_2 dà luogo alla seguente equazione:

$$H_2O_2 + 2HJ = 2H_2O + J_2$$

Lo J_2 si valuta a mezzo di una soluzione d'iposolfito sodico, e conosciuto il valore di J_2, poichè esso corrisponde a $H_2O_2 = 34$, si ha che $J = 17$ di acqua ossigenata, quindi il suo quantitativo con un semplice calcolo facilmente si ottiene.

Esposti questi fatti ci crediamo autorizzati di poter concludere:

a) che la paraldeide, in condizioni speciali, è capace di fissare ossigeno con produzione di acqua ossigenata;

b) che, solo la paraldeide che contiene l'acqua ossigenata è capace di dare, per i joduri, la reazione del Wachhausen.

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI

L'AZIONE FISIOLOGICA DEL BROMOFENCONE

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott .A. BONANNI. — L'azione fisiologica del bromofencone.

È noto che a mezzo dell' idrogenazione del bromofencone si ritorna al fencone. Ciò dimostra che nella bromurazione, lo scheletro della molecola non ha subìto alcun cambiamento. Forte di questo fatto ho voluto indagare se mutassero le proprietà biologiche del fencone, studiate dal Rimini (1), allorchè un atomo d' idrogeno si sostituisce con uno di bromo.

Il bromofencone è un liquido oleoso, leggermente giallo, di odore aromaticoterpenico come la bromocanfora. È insolubile nell'acqua, solubile nei solventi organici. Alla pressione di 14 mm. bolle indecomposto a 120°, a 2 mm. a 107°. Ma si decompone alla pressione ordinaria, svolgendo acido bromidico nella distillazione. Il peso specifico a 15°, riferito all'acqua alla stessa temperatura, è 1,328. Devia a sinistra il piano di polarizzazione. Sciolto nell'alcool assoluto, ha il potere rotatorio specifico

$$[\alpha]_D = -6^\circ,8.$$

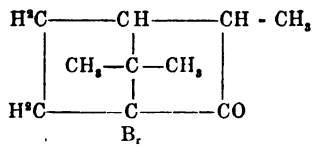
Ammesso lo scheletro del Wallach (2) per il fencone, il

(1) E. Rimini. - *Ricerche fisiologiche sugli isomeri della canfora e loro derivati principali.* (Not. I. - *Fencone* e *Verbenone*) - Boll. d. R. Acc. Med. di Roma. - An. XXVI, p. 577 1900.

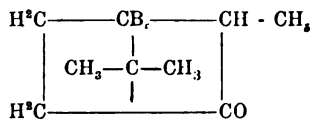
(2) O. Wallach. - *Zur Kenntniss der Terpene und der ätherischen Oele « Ueber Fenchon ».* - Liebig' s Annal d. Chem. - Vol. 300, p. 294

Digitized by Google

bromofencone dovrebbe essere rappresentato da uno dei due schemi seguenti:



oppure:



Il bromofencone usato nelle presenti ricerche lo devo alla gentilezza del chiarissimo prof. L. Balbiano, Direttore dell' Istituto di Chimica farmaceutica di questa R. Università, al quale qui esprimo i miei più sentiti ringraziamenti.

Esperienze sulle rane.

Azione generale.

Se si pone una rana sotto una campana, nella quale si trovi una spugna imbevuta di bromofencone, si vede, dopo poco, che l'animale addiviene più vivace, inquieto, s'aggira attorno, chiude le palpebre e fa dei movimenti con le zampe anteriori, come se volesse togliersi dagli occhi l'irritazione che causa la sostanza.

Contemporaneamente la cute si ricopre di un'abbondante quantità di muco, poi i movimenti divengono progressivamente più deboli e meno vivaci; la respirazione cessa e finalmente l'animale in ogni posizione giace completamente immobile.

Già, prima della completa paralisi, quando i movimenti sono mediocremente forti, si può facilmente porre nella posizione dorsale; però, col picchiare sulla campana, riprende la sua naturale posizione. Quando poi in una rana, nella quale i movimenti volontari sono del tutto aboliti, si mette allo sco-

Digitized by Google

perto il nervo sciatico, si nota che la corrente elettrica eccita una debole contrazione del gastrocnemio. E se, allorchè trovasi completamente paralizzata, le si apre il torace, il cuore, che è l'*ultimum moriens*, continua a battere: si possono contare 35 pulsazioni al minuto.

I medesimi fenomeni, ma in un tempo più breve, s'osservano iniettando il bromofencone nei sacchi linfatici dorsali, e nella cavità peritoneale.

D'ordinario, le dosi iniettate hanno oscillato da $^1/_{100}$ ad $^1/_{10}$ di c.c. di prodotto.

Le rane, iniettate con $^1/_{100}$ di c.c., presentano dei fenomeni paralitici; alcune volte però con $^1/_{100}$ di c.c. non si ebbe la morte. Quindi si può ritenere che la dose minima mortale, sia di $^1/_{100}$ di c.c. di sostanza. Ciò vale anche se le iniezioni, anzichè nel sacco linfatico dorsale, vengono praticate nella cavità peritoneale.

Con l'iniezione di $^1/_{10}$ di c.c. di bromofencone, sia nel sacco linfatico dorsale, che nella cavità peritoneale, dopo 2 minuti, si ha l'arresto dei movimenti ioidei, opistotono, che aumenta gradualmente, e, dopo circa dieci minuti, incomincia la paralisi.

La reazione agli stimoli meccanici è la prima a scomparire, scompare poi la dolorifica e la termica, mentre, in grado vario e per un tempo indeterminato, permane l'elettrica.

Fra le esperienze, eseguite con la dose di $^1/_{10}$ di c.c., riporto la seguente:

Rana esculenta del peso di gr. 33.

Ore 8. — Iniezione nel sacco linfatico dorsale di $^1/_{10}$ di c.c. di bromofencone.

Ore 8,3'. — È vivacissima ed assai sensibile; reagisce prontamente se toccata; pare quasi eccitata. Tenta di fuggire, appena si toglie l'imbuto che la copre

Ore 8,5'. — È meno vivace; salta male; dopo il salto gli arti posteriori rimangono distesi e l'animale lentamente li retrae.

La rana se toccata, reagisce sempre, ma alquanto tardivamente. Messa a giacere sul dorso, ripiglia con difficoltà la posizione normale. I movimenti respiratorii sono deboli e superficiali.

Ore 8,10'. — La rana è ricoperta di muco. Si mostra abbastanza tranquilla; i movimenti volontari sono più rari.

Digitized by Google

Messa sul dorso, fa qualche leggero sforzo per raddrizzarsi, ma poi finisce col rimanervi. Non più risponde agli stimoli meccanici, bensì ai dolorifici; eccitando un arto posteriore, questo viene disteso con forza e si tetanizza, ma per breve durata. I movimenti respiratorii sono arrestati.

Ore 8,30'. — Si accentuano l'insensibilità e la paralisi. Sta con gli arti rilasciati. Sospendendola per gli arti anteriori, lascia penzolare i posteriori; i riflessi persistono, ma sono indeboliti; si ha qualche contrazione clonica agli arti posteriori, quando si stimola.

Ore 8,40'. — È completamente paralizzata, non reagisce più agli stimoli dolorifici e termici; bensì agli elettrici

Ore 8,50'. — Aperto il torace, il cuore pulsa debolmente (22 pulsazioni al 1'). La diastole è incompleta e molto prolungata. Il cuore che è andato sempre più indebolendosi, s'arresta in sistole.

I fenomeni di paralisi, come si dimostra isolando mediante legatura un arto, sono d'origine prevalentemente centrale, esso infatti si comporta come il resto del corpo, in cui circola il farmaco. Quando i riflessi cessano dal prodursi, eccitando la parte avvelenata, non si possono ridestare eccitando la sana. Ed allorchè i movimenti nella parte avvelenata sono scemati od aboliti, in eguale misura si scorgono scemati od aboliti nell'arto illeso.

Se in una rana si lega l'aorta addominale e poi s' inietta la sostanza nella regione degli arti anteriori, s'osservano dei fenomeni d'avvelenamento in tutto il corpo; del pari quasi contemporaneamente essi avvengono da un lato e dall'altro, se si lega l'arteria iliaca di un lato e si fa l' iniezione di bromofencone nell'arto intatto.

Durante il periodo della scomparsa dei riflessi, i nervi motori rispondono bene agli eccitamenti elettrici, così pure i muscoli. L'eccitabilità del nervo non scema neppure nel periodo più acuto dell'avvelenamento. La stessa corrente, che applicata sul nervo dell'animale sano, è appena sufficiente a determinare una contrazione nel muscolo relativo, basta a produrre la contrazione, quando l'animale è avvelenato. Prendendo dei tracciati miografici, prima e dopo l'azione del farmaco, si rileva che, tanto l'eccitazione indiretta, come la diretta del muscolo, non presentano alcuna differenza. Questi fatti, constatati ripetute volte, dimostrano che la paralisi è esclusivamente limitata ai centri.

Digitized by Google

Da quanto precede, si vede che il primo fenomeno ad apparire, è la perdita dei movimenti volontarii, di poi l'abolizione dei riflessi e dei movimenti ioidei, ultimo si nota l'arresto del cuore.

Per quanto riguarda l'azione del bromofencone sul cuore, subito dopo l' iniezione di una quantità sufficiente di farmaco, notasi non solo un rallentamento notevole e progressivo dei battiti cardiaci, ma questi addivengono più rari e più deboli. Colla diminuzione nella frequenza, e con la fiacchezza delle contrazioni, s'accompagna spesso un' irregolarità ritmica. Se si esperimenta sul cuore di rana, isolato dal corpo dell'animale, s'osserva la stessa variazione, sia nella frequenza, che nella forma delle contrazioni cardiache. Del pari si verifica se, isolato accuratamente il cuore dagli altri tessuti, mercè una doccia di carta pergamena, vi si lascino cadere delle goccie di bromofencone.

Esperienze sui mammiferi.

Azione generale.

Le vie di somministrazione del farmaco sono state la peritoneale, la sottocutanea e l'endovenosa: animali d'esperimento, topi, cavie, conigli.

Topo bianco del peso di gr. 185.

Ore 9,15'. — Iniezione endoperitoneale di $^1/_{10}$ di c.c. di bromofencone.

Ore 9,20'. — L'animale è divenuto inquieto, trema, fa continui movimenti di masticazione.

Ore 9,25'. — Sopravvengono i primi fenomeni convulsivi, seguiti da un accesso che dura 52". Movimenti respiratorii frequentissimi.

Ore 9,27'. — Persistono scosse cloniche in tutte le estremità. L'animale posto sul dorso vi si mantiene.

Ore 9,32'. — Secondo accesso convulsivo seguito da molti altri con intervallo da due a quattro minuti, e della durata di 10"-36". In molti di questi accessi il topo si rotolava lungo il suo asse longitudinale.

Ore 11. — Da circa mezz'ora non si notano più convulsioni; l'animale è pigro, abbattuto; risponde tardivamente agli stimoli.

Il giorno successivo il topo si trova morto, 30 ore dopo l'iniezione.

Digitized by Google

Topo bianco del peso di gr. 100.

Ore 10. — Iniezione sottocutanea di $^4/_{10}$ di c.c. di bromofencone.

Ore 10,5'. — L'animale diviene inquieto; fa continui movimenti di masticazione; trema.

Ore 10.34'. — Cammina a stento e barcollante.

Ore 11,10'. — Primo accesso convulsivo della durata di 22'' limitato ai muscoli della faccia e degli arti anteriori; l'animale reagisce debolmente agli stimoli meccanici e dolorifici.

Ore 13,10'. — Secondo accesso convulsivo della durata di 12''. Respirazione frequentissima.

Ore 16. — È abbattuto; la respirazione è molto superficiale.

Al mattino successivo si trova morto.

Cavia del peso di gr. 532.

Ore 9,15'. — Iniezione endoperitoneale di $^4/_{10}$ di c.c. di bromofencone.

Ore 9,19'. — Comincia a divenire irrequieta; al minimo rumore si spaventa e trasalta; il cuore pulsa irregolarmente.

Ore 9,25'. — Ha dei conati di vomito; non fugge allo stimolo dolorifico.

Ore 9,30'. — Violento conato di vomito ed emissione di un liquido verdastro.

Ore 9,45'. — Incesso indeciso, barcollante; aumentano i conati di vomito.

Ore 9,55'. — Tenta invano di reggersi; cade sul fianco, presentando dapprima dei movimenti di masticazione, poi delle convulsioni cloniche della testa e dei muscoli della testa, che si estendono a tutto il corpo.

Ore 10. — Gli accessi convulsivi si ripetono e si susseguono a corti intervalli, ciascuna volta incominciando con movimenti bruschi e particolari della testa.

Ore 10,5'. — Nuovo forte accesso convulsivo; la bocca è continuamente aperta per contrazioni cloniche; i battiti del cuore addivengono più lenti e più deboli; la respirazione è fortemente dispnoica. Emissione d'orina.

Ore 13,5'. — L'animale è tranquillo; ma in preda a continuo tremito. Da ora in poi non si presentano più convulsioni. È dispnoico.

Ore 16,10'. — La respirazione va sempre più rarefacendosi. Il cuore pulsa irregolarmente.

Ore 17,22'. — La respirazione è cessata. Aperto il torace si notano deboli contrazioni cardiache.

Coniglio del peso di gr. 1300.

Ore 7,10'. — Iniezione di $^4/_{10}$ di c.c. di bromofencone nella vena auricolare.

Ore 7,15'. — È agitato; presenta scosse muscolari e tremore del capo.

Ore 7,20'. — Bruscamente cade sul fianco; incominciano le convulsioni

Digitized by Google

cloniche ai muscoli del capo e degli arti, prima anteriori e poi posteriori. Emissione d'urina e di feci.

Ore 7,35'. — Il coniglio, poggiato col muso e col ventre sul suolo, non reagisce anche se stimolato fortemente.

Ore 7,38'. — Perdura il medesimo stato. Non s'osservano ulteriori convulsioni. Durante tutto il giorno l'animale rimane in uno stato di stupore. Il giorno dopo si trova morto.

Del tutto negative riuscirono le ricerche intraprese per studiare le variazioni del sangue. Infatti coagula bene, rimane di colore normale, ed allo spettroscopio si notano le caratteristiche strie d'assorbimento dell'ossiemoglobina. E ciò a differenza di alcuni corpi dallo stesso gruppo, i quali trasformano l'ossiemoglobina in metaemoglobina.

L'orina dei cani, ai quali si è somministrata un'adeguata quantità di bromofencone, riduce, previa ebollizione con acido cloridrico, il liquido di Fehling.

Ciò è da ascriversi alla presenza di un acido glicuronico copulato, analogamente a quanto Rimini (3) dimostrò per il fencone.

Le sezioni degli animali morti subito per avvelenamento, come anche di quelli morti dopo qualche tempo, nulla hanno mostrato di apprezzabile negli organi interni.

In base alle riferite esperienze, dal punto di vista generale, si può ritenere che i sintomi dell' intossicazione per bromofencone, nelle differenti specie animali, in alcun punto essenziale differiscono da quelli dati, come caratteristici, dell' intossicazione per fencone.

(3) E. Rimini. - *Ossidazione biologica del fencone.* - Arch. di Farmacol e Terap. - Vol. IX, p. 243, 1901.

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI

IL DOSAGGIO OTTICO DELL'ACIDO CRISOFANICO

(DIOSSIMETILANTRACHINONE)

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI

Il dosaggio ottico dell'acido crisofanico

(*diossimetilantrachinone*)

Lo studio dell'azione biologica degli ossimetilantrachinoni presenta, come di recente hanno dimostrato Esslemont (1) e Marfori (2), un notevole interesse farmacologico, non solo per la loro costituzione chimica, ma anche per l'uso larghissimo che, in terapia, hanno le droghe in cui sono contenuti.

Sul punto di intraprendere delle ricerche sistematiche, avanti tutto, ho creduto opportuno di studiare un metodo facile ed esatto per dosare i relativi ossimetilantrachinoni, nelle droghe che li contengono e nei liquidi dell'organismo.

Incominciando dalle droghe in cui si rinviene l'acido crisofanico, per la sua determinazione ricorsi al metodo spettro fotometrico, che tante utili applicazioni trova oggidì nel campo della chimica biologica.

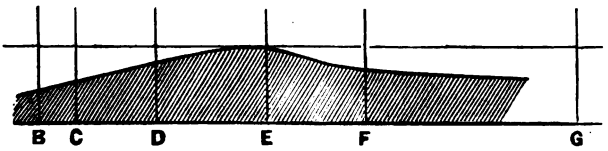
A far ciò trassi profitto dalla specifica reazione, comune al gruppo degli ossimetilantrachinoni, che li caratterizza anche se non isolati ed allo stato di chimica purezza. Così facendo, a mezzo dello spettrofotometro di Vierodt e Krüss, determinai lo spettro delle soluzioni dell'acido crisofanico, trattate con gli alcali. Con questa reazione, come è noto, il liquido acquista una

(1) J. E. Esslemont. - *Beiträge zur pharmahologischen Wirkung von Abführmitteln der Alöederivatgruppe.* - Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLIII, p. 274, 1900.

(2) P Marfori. - *Ricerche chimiche e farmacologiche sugli ossimetilantrachinoni* (Nota I). - Annali di Farmacoterapia e Chim. biol. p. 85, 1900.

Digitized by Google

vivace colorazione rossa della quale ebbi agio di fissare la zona corrispondente al punto spettrale del massimo assorbimento.



Questa zona si trova nella regione D_{55} È — D_{90} E, compresa fra λ 554,9 — λ 533,1. In tale regione, facendo uso di tutte le precauzioni suggerite dal Krüss, determinai i rapporti d'assorbimento o le costanti per soluzioni, variamente concentrate, di acido crisofanico, servendomi della nota formola generale.

$$A = \frac{C}{E}$$

Si ha così il fattore più importante per l' esecuzione del metodo.

Nella tabella che segue (vedi tab. I) vengono trascritti i dati necessari per risalire al rapporto d'assorbimento o costante.

TABELLA I.

Regione spettrale	*Quantità in gr. di acido crisofanico contenuta in 1 cc. di soluz.* (*C*)	*Intensità di luce rimanente* (*I*)	*Coefficiente di estinzione* (*E*)	*Rapporto di assorbimento* (*A*)
D_{55} E — D_{90} E	0,00060	0,220	0,65758	0,000912
» — »	0,00012	0,280	0,55285	0,000217
» — »	0,00009	0,360	0,44370	0,000202

A dimostrare la sensibilità e l'esattezza del metodo proposto, riferisco alcuni dosaggi di acido crisofanico, sciolto in differenti proporzioni (vedi tab. II).

Digitized by Google

TABELLA II.

Concentrazione calcolata per cento	*Concentrazione trovata per cento*
0,0525	0,0519
0,0140	0,0138
0,0088	0,0083

Da quanto precede, come altre volte osservai (3), chiaro appare che il metodo spettrofotometrico può riuscire di uso generale, massime in speciali ricerche chimiche e farmacologiche, allorchè si tratta di determinazioni quantitative per piccole dosi di svariate sostanze.

(3) A. Bonanni. - *Il dosaggio ottico dell'acido salicilico.* - Istit. di Farmacologia e di Chim. fisiol. di Roma, vol. IV, p. 283, 1899.

Idem. — *Il dosaggio ottico dell'antipirina, tallina e fenolo.* - Idem, vol. V, p. 161, 1900.

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BALDONI

IL COMPORTAMENTO IN VITRO
E NELL'ORGANISMO
DI ALCUNI ETERI SALICILICI

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BALDONI. — Il comportamento in vitro e nell'organismo di alcuni eteri salicilici.

La teoria del Pasteur, che i processi fermentativi e putrefattivi siano dovuti ad infimi organismi, o fermenti organizzati, trovò un valido appoggio nell'opera del Koch e di molti altri. I quali hanno concordemente dimostrato che la maggior parte dei processi morbosi, come causa efficiente, hanno un microrganismo specifico. Spetta poi a Sir Joseph Lister il concetto scientifico della medicatura antisettica, basata sull'uso dell'acido carbolico, nel trattamento delle ferite. Ma questa medicazione che, in omaggio all' inventore, prese il nome di listeriana, e che per molti anni tenne esclusivamente il campo pratico, oggi è ben lungi dall'essere unica.

Ed in vero da una parte i vari inconvenienti verificatisi con l'uso del fenolo, dall'altra l' industria moderna, che parteggia per il trionfo del trattamento antisettico, a mezzo di preparati organici, hanno fatto sì che chimici e farmacologi rivolgessero i loro studii alla ricerca di sostanze le quali, ai vantaggi del potere antisettico, accoppiassero il minimo grado di tossicità.

" Éloigner de l'homme les microbes, chasser ceux qui sont à la surface de son corps ou ceux qui vivent dans les organes intérieurs, s'opposer à ce que les germes du dehors arrivent aux surfaces par ou pourrait se faire l' infection, et, si cette infection est déjà réalisée, balayer ces organismes parasites, les tuer

Digitized by Google

ou restreindre leur pullulation, c'est faire de l'antisepsie „ dice Bouchard (1).

Ai nostri dì, il numero dei composti organici antisettici, preparati sinteticamente, è molto grande. Fra questi, pochi appartengono alla serie alefatica, in minor numero ai derivati del pirolo, la massima parte invece sono compresi nella serie aromatica, formando delle sostanze che si possono raggruppare sotto due categorie: derivati della benzina e della dibenzina o naftalina.

Se s'osservano i molti composti che s'usano in terapia a scopo antisettico, si nota che o trattasi di sostanze madri, o dei loro alcooli, ossiacidi, eteri, eteri composti, chetoni, ecc. Di questi corpi non tutti sono ugualmente suscettibili d'applicazione pratica, vuoi per il variabile potere antisettico, che per la difficile somministrazione, o per l' ingrato odore e sapore che talora posseggono.

Un gruppo di medicamenti che ha corrisposto in terapia, è quella degli eteri composti. Essi, al contrario di molti altri farmaci, entrati nel commercio con la massima reclame e ben presto, stante la loro inefficacia, lasciati in abbandono, hanno superato la prova dell'esperimentazione, dando buoni risultati e benefici effetti pratici.

Gli eteri composti sono delle combinazioni abbastanza stabili di una molecola d' acido con una molecola d' alcool, mediante la messa in libertà di una molecola d'acqua: si presentano sotto forma cristallina o pulverulenta. In sulle prime vennero ostacolati da alcuni terapisti, perchè ritennero problematica la loro azione medicamentosa, stante la poca solubilità. Ma, se si pensa che gli eteri composti, quantunque corpi stabili, cioè poco alterabili, hanno grande facilità di riacquistare la perduta molecola d'acqua per scindersi nei loro componenti, a priori non dovrebbe esserne ostacolato l'uso, inquantochè, in pratica, hanno dato sempre dei soddisfacenti risultati. Per alcuni di essi infatti basta la semplice ebollizione con acqua, o l' influenza degli acidi a caldo, o più specialmente degli alcali, per reintegrarli della molecola d'acqua mancante e provocarne lo sdoppiamento. Quindi

(1) Ch. Bouchard. - *Thérap. des maladies infectieuses* - Paris, p. 199, 1889.

Digitized by Google

si può immaginare che, introdotti nell'organismo, venuti a contatto con i liquidi circolanti, in presenza della attività biologica degli elementi vivi e di un grado di temperatura opportuna, trovino delle condizioni favorevoli per la loro scissione.

In proposito lo Stokvis (2) così si esprime: " L' histoire des esters aromatiques est trés instructive. Leur usagé dans la pratique est lié intimement à l'extension de nos connaissances physiologiques ".

E con esso, tutti i clinici convengono che mercè l' introduzione in terapia, del salicilato di sodio, la pratica medica abbia fatto un grande progresso. Solo i disturbi gastrici ed uretrali consecutivi alla sua somministrazione, specie allorchè le dosi sono elevate, costituiscono uno degli inconvenienti che ne rendono poco agevole la prescrizione. E fu per questa ragione che il Sahli si rivolse a Nencki, perchè gli indicasse un corpo che, pur avendo la proprietà dell'acido salicilico, ne fosse privo degli inconvenienti.

Nencki, studiando la tribenzoicina, gliceride tribenzoico, aveva notato che, per azione del succo pancreatico, si scindeva nella proporzione del 97 per cento, e nell'urina si rinviene l' acido tribenzoico, copulato con la glicocolla, in forma di acido ippurico. Questo fatto sperimentale indusse l'autore a consigliare al Sahli lo studio del salicilato di fenolo, corpo da lui ottenuto per sintesi. E ciò perchè, alla pari della tribenzoicina ed altri eteri composti, nel tubo enterico, specie per azione del succo pancreatico, si scindeva ne' suoi componenti. E fu in seguito di ciò che il salolo, per parte dei biologi e clinici, addivenne il punto di partenza di una numerosa serie di ricerche a mezzo delle quali venne generalmente constatato che l'etere fenilsalicilico mentre reca degli utili effetti, talora può dare luogo a spiacevoli fenomeni d' intossicazione.

La forte quantità di acido fenico, contenuto nella molecola del salolo, che da un momento all'altro può trovarsi in libertà nell'organismo, deve rendere guardinghi i terapisti nella prescrizione di questo prodotto sintetico.

Infatti se, come consigliano Sahli e Nencki, si somministrano

(2) J. Stokvis. - *Leçon de pharmacothèrapie.* - Paris, vol. I, p. 364, 1898.

Digitized by Google

ad un paziente gr. 8 di salolo al giorno, virtualmente s' introducono nell'organismo gr. 3,04 di fenolo, quantità che rappresenta sei volte la dose massima prescritta dalla farmacopea italiana e germanica, e circa venti volte quella del codice farmaceutico austriaco. Ma, una intossicazione per salolo non è facile come a priori si potrebbe immaginare, inquantochè lo sdoppiamento, verificandosi d'ordinario lentamente, la copulazione dell'acido carbolico libero con l' acido solforico preformato e con l'acido glicuronico, sotto forma di composti inattivi, ne resta sensibilmente facilitata. Ciononostante però, anche con soli gr. 4 di farmaco, si sono verificati parecchi casi d' intossicazione, per insolita attività del farmaco, per speciali condizioni dei pazienti, o per diminuita resistenza dell'organismo. Fu quindi per le esposte ragioni che si cercarono altri derivati dell'acido salicilico i quali nelle loro molecole contenessero un corpo meno pericoloso del fenolo. E di questi composti salicilici, nell' arsenale terapeutico se ne contano parecchi, tra i quali, per questo studio, abbiamo scelto l'*alfolo*, il *betolo* ed il *salacetolo*. Questi eteri, che in comune hanno l'acido salicilico, si differiscono per il loro radicale alcoolico.

Alfolo.

L'alfolo è l'etere salicilico dell'α naftolo, quindi è un salicilato di α naftolo, o etere α naftisalicilico. È un isomero del betolo, etere salicilicó del β naftolo, che si ottiene scaldando fra 120°-130° un miscuglio di salicilato e α naftolato sodico e di ossicloruro di fosforo (3), il quale agisce da energico disidratante. Si forma dell'alfolo, del fosfato e cloruro sodico come è indicato nella seguente operazione:

$$2\,C\,6\,H_4 - OH - COO\,Na + 2\,C_{10}\,H_7\,ONa + Ph\,O\,Cl_3 =$$
$$= 2\,C\,6\,H_4 - OH - COO - C_{10}\,H_7 + Na\,Ph\,O_3 + 3\,Na\,Cl$$

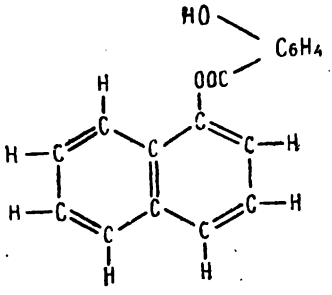
Trattando con acqua si toglie il cloruro e il fosfato sodico, quindi il prodotto si purifica per cristallizzazione nell'alcool.

(3) H. Bocquillon-Limousin. - *Alphol.* - Form. des. méd. nouv., p. 16, 1896.

Digitized by Google

L'alfolo, usato nelle nostre esperienze, proveniva dalla casa Merck di Darmstad.

Esso si presenta sotto forma di una polvere biancastra, insolubile nell'acqua, solubile nell'alcool, nell'etere, e negli olii grassi, fonde ad 83°. La sua composizione chimica è rappresentata



Quindi, l'acido salicilico contenuto nella molecola rappresenta il 51,89 per cento. Confrontato con altri eteri salicilici si ha la seguenta percentuale : (4)

Salipirina	contiene	42.3	per	cento di	acido salicilico
Alfolo	"	51.89	"	"	"
Betolo	"	51.89	"	"	"
Salofene	"	53.8	"	"	"
Salolo	"	64.5	"	"	"
Salacetolo	"	70.62	"	"	"

L'alfolo finora è stato pochissimo usato in terapia, mentre avrebbe dovuto incontrare maggiore favore e ciò perchè, contenendo il naftolo α, è dimostrato per gli studi di Maximowitch (5) che ha pochissimo potere tossico. È ben sopportato dall'organismo ed il suo potere disinfettante è doppio del naftolo β.

Talora però senza una ragione plausibile, si hanno delle simpatie per alcuni farmaci, il che è accaduto al β naftolo a prefe-

(4) Bull. de ther. Vol. 124, p. 299, 1897.

(5) Maximowitch. - *Ueber die antiseptischen Eigenschaften von α Naphtol.* Jahresber. f. Thierchemie. Bd. p. 356, 1889.

Neue Untersuch. über die antiseptischen Eigenschaften von α-und β-Naphtol - Idem, p. 356.

Digitized by Google

renza del α naftolo. Infatti allorchè si parla di naftolo, per antomasia, s' intende il naftolo β, anzi esso solo è inscritto nella farmacopea italiana (6). E ciò, non solo s' avvera presso di noi, ma in altri paesi d' Europa, le di cui farmacopee portano indicato il solo β naftolo. Il Manquat (7) a tale proposito osserva che " à defaut d' indication spécial cest, dit le codex, le naphtol β que sera employé " e ciò malgrado che, in proposito, l'esperienza del Bouchard (8) e Tessier (9) abbiano dimostrato i vantaggi ottenuti dal naftolo α nella cura del tifo. Anzi il Soulier (10), facendo un paragone fra il valore antisettico dei fenoli e di altri antisettici dà la seguente scala per lo stesso peso di sostanza:

Sublimato	100
Naftolo α	25
Naftolo β	20
Creosoto	3.75
Fenolo	3.75

Parimenti Bouchard (11), tenendo conto delle azioni tossica e sterilizzante, circa il valore terapeutico delle predette sostanze, ha dato la seguente tabella centesimale:

Naftolo α	100
Naftolo β	49
Creosoto	19
Fenolo	8
Sublimato	7.75

Da questa chiaramente si vede, che, per la sua tossicità, il più potente antisettico ha il valore terapeutico minore.

Quindi si può concludere che, a torto il naftolo α non ha acquistata importanza maggiore del naftolo β, specie allorchè

(6) *Farmacopea ufficiale del Regno d' Italia.* - Roma, p. 191, 1892.

(7) Manquat. - *Trailé élémentaire de thérapeutique.* - Paris, vol. I p. 361, an. 1900.

(8) Ch. Bouuhard. - *Sur le naphtol comme médicameut antiseptique.* - Comp. rend. vol. 105, p. 702, 1887.

(9) Tessier. - *Trait. de la fievr. typh. p. le naphtol.* - Sem. méd. 1889.

(10) H. Soulier. - *Traité de Therap. et de Pharmac.* - Paris, p. 91, 1891.

(11) Ch. Bouchard. - Citato da Soulier (vedi nota n. 10).

Digitized by Google

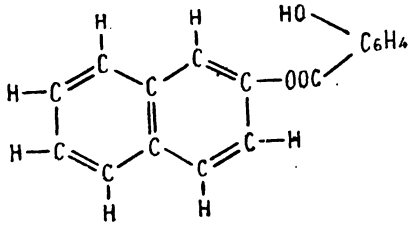
esperimentatori come il Bouchard ed altri ne hanno dimostrata l'efficacia. E quanto è accaduto per il β naftolo e α si è ripetuto per i loro eteri salicilici, betolo ed alfolo.

Betolo.

Il betolo chiamato anche naftalolo, naftolsalolo, salinaftolo, etere β naftilsalicilico, salicilato di naftile, isonaftile, altro non è che l'etere salicilico del β naftolo, il quale si prepara facendo agire il β naftolato sul salicilato sodico, secondo la formola seguente, in presenza di un disidradante, come l'ossicloruro di fosforo.

$$2\,C_6H_4\text{-}OH\text{-}COO\,Na + 2\,C_{10}H_7\,O\,Na + Ph\,O\,Cl_3 =$$
$$= 2\,C_6H_4\text{-}OH\text{-}COO\text{-}C_{10}H_7 + Na\,Ph\,O_3 + 3\,Na\,Cl$$

Il betolo ha la formola di costituzione seguente:



Allo stato puro, ha l'aspetto di una polvere biancastra, costituita da cristalli insipidi, inodori, i quali fondono a 95°. Essi contengono il 51.89 per cento di acido salicilico e sono, anche a caldo, insolubili nell'acqua e nella glicerina, nell'alcool freddo e nell'olio di trementina.

Il betolo all'opposto si scioglie bene nell'alcool bollente 1 : 3, etere solforico, benzolo, ed olio di lino caldo. Pari all'alfolo è un composto abbastanza stabile, poichè a freddo, non si decompone, nè si modifica per l'azione degli acidi ed alcali, di media concentrazione. Si scinde però nei suoi componenti, acido salicilico e β naftolo, quando, a caldo, si tratta con acidi ed alcali concentrati.

Digitized by Google

Come per il salolo, a Nencki si deve la scoperta di questa sostanza. Ed essa altro non è che il salolo o l'alfolo, in cui, rispettivamente il fenolo o il naftolo α, sono stati rimpiazzati dal naftolo β.

Per la purezza del betolo si hanno i seguenti saggi:

Se ad una soluzione di gr. 0.10 di betolo in 10 cc. di alcool, si aggiunge una goccia di una soluzione acquosa, molto allungata, di percloruro di ferro s'ottiene una colorazione violetta. Al contrario, se in una soluzione molto diluita di percloruro di ferro si facciano cadere delle gocce di una soluzione alcoolica di betolo, non si ottiene alcuna colorazione, ma solo un intorbidamento lattiginoso causa la presenza dell' acido salicilico libero.

Se si trattano gr. 0,10 di betolo, con 2-3 grammi di acido solforico puro concentrato, si forma una colorazione giallo limone, la quale si diffonde in tutta la soluzione. Aggiungendo poi a quest'ultima una goccia di acido nitrico, appare una tinta verde olivastra oscura. Questa reazione serve a differenziare il betolo dal salolo, inquantochè questo, trattato con dell'acido solforico, dà una colorazione giallo chiara, mentre con aggiunta dell'acido nitrico non si ha colorazione bruna.

Se gr. 0,10 di betolo si fanno bollire con acqua e poi con una carta azzurra si saggia il filtrato, la carta reattiva non deve subire alcuna modificazione. In caso contrario si deve dedurre che il prodotto contiene degli acidi liberi. Oltre di ciò, il filtrato, quando si raffredda, non deve lasciare alcun precipitato cristallino e punto deve intorbidarsi con l'aggiunta di poche goccie di una soluzione di nitrato d'argento, le quali servono a svelare l'eventuale presenza dei cloruri e fosfati. I preparati impuri facilmente si riconoscono, perchè, decorso un certo tempo, assumono una colorazione azzurrognola o rossastra (12).

Lo stesso Nencki, già più volte ricordato, notò che, analogamente al salolo, il betolo, nell'organismo, si sdoppia nei suoi componenti. Ma in proposito uno studio completo e sistematico fu fatto dal Kobert (13).

(12) B. Fischer. - *Die neuren Arzneimittel.* - Berlin, p. 196, 1893.

(13) R. Kobert. - *Ueber Naphtalol.* - Therap. Monatsh, p. 164, 1887.

Digitized by Google

Questi osservò che il betolo non è solubile nei succhi digestivi acidi, e punto viene modificato dalla pepsina, mentre, nella scissione, attivissimi sono il pancreas, la mucosa vivente dell' intestino tenue e della parte superiore del crasso. Il betolo poi, contrariamente al salolo non dà disturbi generali. È meglio tollerato e meno tossico e ciò perchè, in luogo del velenoso fenolo, mette in libertà l' innocuo βnaftolo. Kobert quindi consiglia l'uso del salicilato di naftile nelle forme di catarro vescicale, e specialmente nelle cistiti gonorroiche con urine alcaline, le quali ben presto ritornano acide e chiare.

La stessa efficacia terapeutica però non si osserva allorquando il farmaco s'amministra in iniezioni uretrali, perchè, non possedendo proprietà disinfettanti ed antiputrescibili sensibili, la sua attività è lieve.

Somministrato per bocca, passa attraverso i reni come acido salicilico come si dimostra trattando le orine con il percloruro di ferro. Si ha la caratteristica colorazione violetta, mentre il β naftolo, che si scinde dal betolo, nell' intestino o nel sistema della porta, si cambia in una sostanza meno velenosa. Probabilmente nel fegato si forma dell'acido naftolglicuronico.

A questa comunicazione del Kobert, il Sahli (14) osservò che, esistendo due salicilati di naftolo, e cioè un naftolo α ed un naftolo β, era opportuno di chiamare il secondo col nome di betolo, ed il primo alfolo. Il Sahli poi non si mostrò molto proclive nell'uso del betolo, poichè ha una azione molto meno sicura del salolo. E ciò perchè, la resistenza allo sdoppiamento è maggiore. Questo fatto, secondo l'autore, sarebbe in relazione con il punto di fusione che, relativamente basso per il salolo (43°), sale ad una temperatura elevata per il betolo. Questo infatti fonde a 95°. Oltre di ciò il Sahli non approva la sostituzione del fenolo col naftolo, inquantochè l'azione di questi eteri salicilici non si esplica solo come azione dell'acido salicilico, ma in parte coadiuvano gli altri componenti. Infatti molte nevralgie e reumatismi, specie cronici, i quali non avevano reagito all'acido

(14) H. Sahli. - *Ueber das Betol-Bermerkungen zu der Arbeit von Kobert über « Naphtalol ».* - Therap. Monatsh., p. 212,1887.

Digitized by Google

salicilico, reagirono al salolo. Da ultimo aggiunge che il betolo tutto al più si potrebbe utilizzare come antisettico.

In un secondo articolo, il Kobert, (15) rispondendo alle osservazioni del Sahli, fece notare che mai gli è occorso di vedere il betolo emesso in totalità con le feci, inquantochè nell'urina ebbe sempre positiva la reazione dell'acido salicilico. Nè esatta si può ritenere l'interpretazione che la non avvenuta scissione dipende dal punto di fusione. Invero, nelle rane, in cui la temperatura è inferiore a quella dell'uomo, la scissione si avvera, tanto se il farmaco è introdotto nell'intestino, quanto se messo direttamente nel torrente circolatorio.

La scissione poi del betolo, come risulta da numerose prove positive, non solo s'avvera nell'organismo vivente, ma anche in vitro. Infatti, trenta minuti dopo che è posto a contatto con la mucosa dell'intestino tenue o del pancreas, alla temperatura del corpo umano, se ne osserva la scissione. Invece i fermenti solubili non presentano notevole azione, il che mostra che la scissione del farmaco sia una proprietà funzionale degli elementi cellulari viventi. Imperocchè lo sdoppiamento che si osserva dopo l'introduzione della sostanza nell'organismo od il semplice contatto, in un termostato a 37°, con un tessuto glandolare sminuzzato, è notevolissimo.

Il Sahli (16), ritornando sull'argomento, confuta alcune delle obbiezioni del Kobert e principalmente si sofferma sulla differenza che havvi nel somministrare il fenolo od il salolo. Il salolo, quantunque contenga del fenolo, purtuttavia la sua formazione non avviene bruscamente, ma a grado a grado, lenta essendone la scissione. Da ciò ne deriva che l'azione dell'acido fenico non si esplica violentemente e le piccole quantità messe in libertà s'uniscono all'acido solforico ed all'acido glicuronico, quindi ben presto addiviene inattivo. Mentre la relativa non tossicità del betolo si deve ascrivere alla grande resistenza che pre-

(15) R. Kobert, - *Ueber Naphtalol oder Betol.* - Therap. Monatsh., p. 220, 1888.

(16) H. Sahli. - *Erwiderung an Herren Kobert, betreffend Salol und Betol.* Therap. Monatsh., p. 358, 1888.

Digitized by Google

senta allo sdoppiamento, il che ne formerebbe una proprietà farmacoterapica negativa.

Alle idee del Sahli e Kobert si devono aggiungere quelle di Lépine (17). Questi pensa che il betolo non sia un farmaco adatto in ogni circostanza, imperocchè, nei casi in cui la funzione pancreatica è lesa, come negli stati febbrili, specie nella febbre tifoide, lo sdoppiamento non si verifica. Quindi il Lépine riterrebbe il solo succo pancreatico capace di scindere il betolo, inattivo restando il succo enterico.

Ma, oltre di ciò, gli autori sono discordi circa la rapidità di scissione del farmaco nell'organismo. Ed è così che, mentre il Sahli, sostiene che lo sdoppiamento è tardivo e talora può anche mancare, il Kobert l'avrebbe riscontrato dopo trenta minuti della sua somministrazione. Del pari, Foderà e Corselli (18), somministrando in individui perfettamente sani gr. 1 di betolo riscontrarono che la comparsa dell'acido salicilurico nelle urine s'avvera dopo 70-80 minuti. Invece, in un malato di carcinoma dello stomaco, con dilatazione dell'organo, in cui i movimenti della tonaca muscolare erano molto rallentati, propinato il farmaco nelle identiche condizioni ed alla stessa dose degli individui sani, solo dopo tre ore e trenta minuti constatarono le prime tracce dell'acido salicilurico. Modificando poi artificialmente (19) il potere motorio dello stomaco, determinarono quanto tempo, in condizioni normali fisiologiche, patologiche, occorreva perchè l'acido salicilico apparisse nell'urine. Similmente Dotto (20) ricercando in diverse psicopatie, il potere eccitomotore dello stomaco, riscontrò delle cifre concordanti con quelle del Foderà e Corselli.

(17) Lépine. - *Le salinaphtol.* - La Sém. méd. n. 25, 1887.

(18) F. A. Foderà e G. Corselli. - *Il betolo per la misura del potere eccito-motore dello stomaco.* - Arch. di Farm. e Terap., vol. I, p. 641, 1893.

(19) F. A. Foderà e G. Corselli. - *I modificatori del potere di movimento dello stomaco.* - Arch. di Farm. e Terap., vol. II, p. 72, 1894.

(20) G. Dotto. - *Il potere eccito-motore dello stomaco dei pazzi.* - Arch. di Farm. e Terap., vol. II, p. 641, 1894.

Digitized by Google

Salacetolo.

Il salacetolo, detto anche salicilacetolo, etere acetilsalicilico, scoperto dal Fritsch, è un corpo che, scaldando, si ottiene per l'azione del monocloroacetone sul salicilato sodico, come è indicato nella seguente equazione:

$$\underset{\text{Monocloro acetone}}{CH_3.CO.CH_2A} + \underset{\text{Salicilato sodico}}{C_6H_4 \begin{cases} OH \\ COO\,Na \end{cases}} = \underset{\text{Cloruro sodico}}{CL\,Na} + \underset{\text{Etere acetilsalicilico}}{C_6H_4 \begin{cases} OH \\ COO.CH_2CO.CH_3 \end{cases}}$$

Il salacetolo cristallizza dall'alcool e dalla ligroina in scaglie e fini aghi brillanti fusibili a 71°. Insolubile nell'acqua fredda, difficilmente solubile nella bollente, nell'alcool freddo, nella ligroina, si scioglie facilmente nell'alcool caldo, etere, solfuro di carbonio, cloroformio e benzolo. Ma riguardo questa solubilità le cifre ottenute da Hofmann e Schoetensack (21) sono le seguenti:

Etere	1: 6
Etere acetico	1: 2,5
Alcool a 94°	1: 12
Cloroformio	1: 2
Olio di ricino.	1: 16
Olio di fegato di merluzzo	1: 16
Olio di sesamo	1: 17
Olio di mandorle e d'olivo	1: 20
Essenza di terebentina	1: 25

Ha sapore debolmente amaro e contiene il 70.62 per cento di acido salicilico.

Messo in una soluzione al 0.7 per cento di liscivia di soda, agitando il liquido si scioglie per saponificazione, sdoppiandosi nei suoi componenti. Del pari, in seguito a forte e prolungato dibattimento, si scinde anche se viene semplicemente trattato con acqua. E quantunque questa scissione sia molto parziale, purtuttavia si mostra evidente, mercè la colorazione violetta caratteristica per l'aggiunta del percloruro di ferro. Quindi il salace-

(21) Hofmann und Schoetensack. - Pharm. Cetrlh. n. 11, p. 165, 1897.

Digitized by Google

tolo è un salolo, nel quale l'idrogeno del carbossile dell'acido è sostituito dall'acetolo al posto del fenolo, come nel vero salolo.

Bourget e Barbey (22), studiando l'azione del salacetolo, videro che, contrariamente al salolo, non ha effetti tossici ed attraversa innocuamente l'organismo. Ma, appena giunto nell'intestino, per azione del contenuto alcalino, si scinde in acido salicilico ed acetolo che è eliminato allo stato di acetone o completamente ossidato nei suoi elementi, senza recar danno all'organismo e senza provocare un soverchio lavoro dal fegato in guisa da stimolarlo o sovraffaticarlo.

I citati autori riscontrarono poi che, 15 minuti dopo l'introduzione nell'organismo di un grammo di salacetolo, nelle urine, si trovano le prime tracce dell'acido salicilico, acido che, in sensibile quantità, aumenta dopo 30 minuti. Se poi il farmaco s'amministra disciolto nell'olio di ricino, l'eliminazione per le urine è molto maggiore: ciò forse è dovuto alle proprietà irritanti dell'olio, che provocando una maggiore eliminazione dei succhi intestinali, produrrebbe più attiva ed energica scissione.

Secondo Bourget e Barbey la totalità della scissione dipenderebbe dall'alcalinità dell'ambiente in cui il medicamento si trova. Cosicchè, se una forte quantità di succo gastrico acido scendesse nell'intestino, insieme con il salacetolo, lo sdoppiamento non si effettuerebbe, finchè non si fosse neutralizzato l'eccesso dell'acido.

Ma ciò non concorda con le ricerche di Destrée e di Slosse (23) i quali notarono che l'acido cloridrico punto ostacola la scissione, la quale addiviene più attiva se all'acido si aggiunge della pepsina.

Il salacetolo è possibile che venga assorbito dalla pelle, ma a condizione che sia impastato, in forma di pomata, con la sugna depurata. In questo caso, tre o quattro ore dopo la frizione, nelle urine, a mezzo della caratteristica reazione con il percloruro di ferro, si ha la colorazione violetta. Allo inverso, se la pomata è confezionata con la vasellina, non si ha pene-

(22) Bourget und Barbey. - *Salacetol.* - Therap. Monatsh. p. 604, 1893.

(23) Destrée-Slosse. - Citati da V. Chirone. - *Medicamenti nuovi.* - Napoli, p. 254, 1901.

Digitized by Google

trazione del farmaco nell'organismo e quindi nell'orina manca la reazione caratteristica dell'acido salicilico. Se poi alla sugna si unisce dell'olio di trementina, oppure della lanulina e cloroformio, l'assorbimento cutaneo è anche più facile e pronto.

Oltre di ciò il Ricchetti (24) avrebbe osservato che il salacetolo, mentre arresta l'azione dei fermenti figurati punto influenza gli enzimi.

Anche i batteri patogeni restano diversamente influenzati dall'azione del farmaco. Infatti la soluzione 4 per cento in olio d'olivo, dopo 28 ore uccide i bacilli del colera e il *bactertum coli* e dopo 48 quelli del tifo. Resistono invece lo stafilococco piogene aureo, il bacillo sottile, e le spore del carbonchio.

Circa il potere tossico, il salacetolo può essere considerato come una sostanza relativamente innocua. Nei cani infatti, a dosi crescenti, fino a gr. 0,33 per kg. di peso dell'animale, subito dopo l' ingestione del farmaco, l'autore ha solo osservato un aumento di temperatura di 0,6°, seguìto poi da un relativo decremento. Ed il risultato non cambia se la sostanza è somministrata per lo stomaco, oppure introdotta in soluzione oleosa nella cavità addominale. Da ciò l'autore ha supposto che, nell'uomo, senza fenomeni d'avvelenamento si possono amministrare bèn 16 grammi di salacetolo.

Nessuna azione efficace ha sulla temperatura febbrile, poichè un grammo di farmaco non dà abbassamenti termici e lievissima ne è il decremento per due grammi. Spiccata invece è l'azione analgesica che permane per un certo tempo.

Secondo Ottolenghi (25) molto giovevole è l'uso del salacetolo applicato localmente. Questi ne ha fatto delle ricerche *in vitro* ed in vivo, usando il farmaco in polvere, in pomata, e sospeso in acqua e glicerina, ottenendo sempre soddisfacenti risultati.

La scissione del farmaco avverrebbe per il semplice contatto con i tessuti animali viventi.

(24) F. Ricchetti. - *Sull'azione fisiologica e terapeutica del salacetolo.* - Boll. della R. Acc. med. di Genova. Vol. IX, n. XII, 1894.

(25) F. Ottolenghi. - *Sull'azione topica del salacetolo.* - Gazz. degli ospedali e delle clin., n. 45, 1896.

Digitized by Google

All'uso medico di questi farmaci, del pari che del salolo, è stato obbiettato che l'azione antisettica è molto discutibile, inquantochè nell' intestino, l'acido salicilico fattosi libero, trovandosi in un ambiente alcalino, rapidamente si trasforma in sale sodico o potassico inattivo. Ma, in proposito, si deve considerare che l'acido salicilico, in simili circostanze, trovasi allo stato nascente, e quindi come tale esplica una attività molto maggiore. E poichè la scissione non s'avvera in un punto determinato, ma lungo tutto il tratto intestinale se ne deve dedurre che tutto il tubo enterico, viene disinfettato.

Stando le cose in tali termini, scopo delle presenti ricerche si è appunto di determinare in quale proporzione ed in quale parte del tubo gastrointestinale e sotto l' influenza di quali agenti si verifichi lo sdoppiamento delle tre ricordate sostanze (alfolo, betolo, salacetolo) usate allo stato puro.

Come indice del grado di scissione venne valutata la quantità dell' acido che, in un determinato periodo di tempo, era possibile dosare otticamente.

La Chopin (26), nelle sue ricerche sull' eliminazione dell'acido salicilico, per determinarlo quantitativamente, propose un metodo acidimetrico. Il quale sarebbe rappresentato dalla differenza dell'acidità totale dell'urina valutata prima e dopo la somministrazione del farmaco.

A questo metodo analitico fece delle obiezioni Ugolino Mosso (27), dimostrando che era molto più esatto il dosaggio per pesata, dopo che gli acidi salicilico e salicilurico, erano estratti e purificati. Molti infatti per le urine, e Bondzinski (28) per le feci, hanno impiegato il metodo ponderale.

(26) M.lle Chopin. - *Élimination de l'acide salicylique suivant les divers états des reins.* - Thése de Paris, 1889.

(27) U. Mosso. - *Ricerche quantitative sull'eliminazione dell'acido salicilico e sui prodotti di trasformazione della benzilammina nell'organismo animale.* - R. Acc. dei Lincei. Rendiconti, vol. V, semestre II, p. 183, 1889.

(28) St. Bondzinski. - *Ueber das Verhalten einiger Salicylsäurelester im Organipmus.* - Arch. exp. f. Pharmak. und Path. Bd. XXXVIII, p. 88, 1897.

Digitized by Google

Ma, la ricerca per pesata, richiede un tempo molto lungo e grandi avvertenze, senza le quali non si è sicuri d'avere un prodotto puro. Invece, un metodo che dà buoni risultati per la sua sensibilità, esattezza e rapidità è quello ideato dal prof. Colasanti e messo in pratica dal Bonanni (29) nelle ricerche sul salolo (30).

Questo metodo si fonda sul principio che il *coefficiente di estinzione* di un liquido colorato, per una determinata regione dello spettro è direttamente proporzionale alla concentrazione del liquido. Nel nostro caso la reazione colorata ci era data dal percloruro di ferro, la zona di massimo assorbimento era compresa nella regione D_{55} E — D_{90} E, la costante dai valori calcolati dal Bonanni per varie concentrazioni.

Per ottenere dei risultati esatti, nell'acidificare i liquidi da analizzarsi, abbiamo costantemente adoperato la stessa quantità di acido solforico 1 : 10, e ciò perchè, dalle ricerche del Pagliani (31), si conosce l'influenza che i vari acidi minerali esercitano sulla reazione colorata dell'acido salicilico con i sali ferrici.

Tenendo conto degli avvertimenti suggeriti in tale genere di ricerche è facile calcolare la quantità di sostanza scissa, poichè dalle tavole del Krüss (32) si ha il logaritmo corrispondente all'intensità di luce rimanente e dai lavori del Bonanni la costante. Se A è il rapporto di assorbimento ed E il coefficiente di estinzione, la concentrazione C di 1 cc. di liquido vien data $A \times E$. Conoscendo il valore percentuale dell'acido salicilico nella molecola delle sostanze adoperate, la quantità del liquido e l'allungamento per avere una intensità di colorito conveniente, ci era facile risalire alla quantità di farmaco scisso.

(29) A. Bonanni. - *Il dosaggio ottico dell'acido sacilico.* - Bull. della R. Acc. med. di Roma, An. XXV, p. 135, 1899.

(30) A. Bonanni. - *La scissione del salolo nell'organismo.* - Bull, della R. Acc. med di Roma, An. XXV, p 739, 1899.

(31) Pagliani. - *Sulla reazione dell'acido salicilico con i saliferrici.* - Gazz chim. ital., pag. 23, 1879.

(32) Krüss. - *Kolorimetrie und quantitative Spektralanalyse.* - Hamburg, p. 282 e seg., 1891.

Digitized by Google

Portando il liquido, sempre alla quantità di 50 c. c., per uniformità e facilità di calcolo ci siamo serviti della seguente formola generale per valutare il valore della sostanza:

$$T = A \times E \times \frac{5000}{p} . l$$

in cui T è la quantità di sostanza scissa, A ed E si già conoscono per le ragioni sopradette, *l* è l'allungamento e *p* il valore in per cento dell'acido salicilico contenuto nella molecola dell'etere.

Ed ora che abbiamo fatto l'esposizione dei metodi usati nelle ricerche veniamo ad esporle nelle loro particolarità.

Ricerche sul cane normale.

In queste ricerche, per apprezzare il comportamento degli eteri salicilici nell'organismo, ci siamo serviti dei cani. E nostro primo scopo fu di vedere il comportarsi di dette sostanze nell'animale normale.

Per ottenere questo intento abbiamo cominciato dall'abituare l'animale al nuovo regime di vita ed a tollerare il passaggio della sonda esofagea. E ciò per essere sicuri che durante la somministrazione non si perdeva punto della sostanza, fatta soggetto d'indagine.

Allorchè gli animali eransi abituati al nuovo regime di vita, non variavano di peso, la dieta costatato che era mantenuta costante per qualità e quantità e le prove di somministrazione colla sonda davano buoni risultati, s'incominciavano le ricerche sistematiche. Di queste non riporteremo le cifre analitiche delle singole esperienze in cui fu propinato il farmaco, bensì le medie di quelle ottenute su parecchi animali nelle varie esperienze. E ciò lo avvertiamo per non ripetere inutilmente ad ogni serie di esperienze le medesime cose. Queste cifre se non dànno il valore individuale per ogni singolo cane, forniscono quel valore approssimativo che poi in realtà rappresenta la quantità reale dell'ottenuto sdoppiamento degli eteri salicilici sperimentati.

Digitized by Google

Le ricerche l'abbiamo praticate sulle urine e sulle feci, onde ottenere un bilancio tra il medicamento dato ed il riemesso. Veramente per le numerose esperienze di Ch. Livon e Cl. Bernard (33) si sa che delle tracce di acido salicilico si riscontrano nella maggior parte dei liquidi dell'organismo. Ad esempio dopo 1 ora nella bile e nel latte, dopo 2 nella saliva, dopo 5 nel succo pancreatico, ecc, è stato altresì rinvenuto nel liquido cefalorachidiano il che spiega l'azione dell'acido salicilico sui centri nervosi ed i fenomeni tetanici osservati in alcuni casi. Del pari acido salicilico è stato riscontrato nell'urina di un neonato, dopo 40 minuti dall' ingestione del latte di una nutrice a cui s'amministrava detto acido come il Gaglio (34) lo ha rinvenuto nella sinovia: inutilmente invece si ricercò nelle acque dell'amnios, mentre M. Oulmont lo riscontrò nelle sierosità dei vescicatori.

La quantità dell'acido salicilico che viene eliminato per gli altri secreti è del tutto insignificante; solo i reni funzionano da principali emuntori attraverso i quali quasi esclusivamente fuoriesce tutto l'acido salicilico ingerito. Infatti dall'esperienze di Feser e Friedberger (35), risulta che dell'acido ingerito, l'urina ne contiene il 67 per cento. Il resto viene decomposto o passa nelle materie fecali.

Metodo analitico.

Per le urine, dovendo tener conto esatto di quelle emesse nelle 24 ore, allo spirar del tempo dell'esperienza, avemmo sempre cura di siringare gli animali. Dalle orine raccolte veniva estratto l'acido salicilico e il salicilurico. L'estrazione venne praticata col processo impiegato da Ugolino Mosso, mettendo in pratica tutte le avvertenze necessarie per il lavaggio dei precipitati. Dopo aver decolorate e sbarazzate le urine dalle impurezze, ottenuto l'estratto, veniva ripreso con acqua e portato al volume determinato: su di esse si faceva agire il percloruro di ferro. L'allunga-

(33) Ch. Livon e Cl. Bernard. - Citati da M.lle Chopin. Loc. cit. vedi nota n. 25.

(34) G. Gaglio. - *E iminazione dei farmaci per la sinovia.* - Arch. di Farm. e Terap. Vol. VI, p. 209, 1898.

(35) Feser et Friedberger. - Jorn. de Pharm. Tom. XXIII, 1876.

Digitized by Google

mento successivo era in ragione diretta dall'intensità di colorazione.

Per la ricerca nelle feci, è opportuno di utilizzare la proprietà che hanno questi eteri salicilici di essere solubili nell'etere solforico. Per cui, fatta una poltiglia delle feci emesse nelle 24 ore, se ne prendeva una parte aliquota e ripetutamente si estraeva con etere solforico. Per impedire che le feci si emulsionino conviene eccedere nell'aggiunta del solvente. Distillato l'etere si ha un residuo costituito dal farmaco eliminato e dai grassi delle feci.

Trattando questo residuo con potassa alcoolica a caldo, si saponificano i grassi, mentre gli eteri salicili contemporaneamente si scindono nei loro componenti. Da ultimo s'acidifica, precipitando i grassi acidi i quali per filtrazione si separano. Essi vengono ripetutamente lavati sul filtro sino a che, per mezzo del percloruro di ferro, non si è certi d'avere completamente rimosse tutte le tracce di acido salicilico, che potevano essere rimaste unite agli acidi grassi. Dal filtrato, per ripetute estrazioni con etere, si asportava tutto l'acido salicilico che rimaneva nel residuo, dopo l'evaporazione dell'etere. Il residuo si riprendeva con acqua fino al volume desiderato, quindi si trattava con cloruro ferrico.

Nella tabella sono riportati i valori medii ottenuti nella prima serie di esperienze.

Digitized by Google

TABELLA I. — **Cane normale.**

Sostanza somministrata	Dopo 24 ore Sostanza				Dopo 48 ore Sostanza				Dopo 72 ore Sostanza				Totale sostanze			
	scissa		non scissa		scissa		non scissa		scissa		non scissa		scissa		non scissa	
	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento
Alfolo. . . .	0,1532	15,32	0,4870	48,70	0,0691	6,91	0,1208	12,08	tracce	—	—	—	0,2223	22,23	0,6078	60,78
Betolo. . . .	0,0849	8,49	0,6154	61,54	0,0522	5,22	0,1081	10,81	0,0158	1,58	—	—	0,1529	15,29	0,7235	72,35
Salacetolo .	0,2670	26,70	0,4038	40,38	0,1952	19,52	0,0423	4,23	tracce	—	—	—	0,4622	46,22	0,4461	44,61

Digitized by Google

Dalle cifre sopra riportate si può dedurre che le sostanze adoperate massimamente si scindono nel primo giorno e che, quasi in totalità, vengono eliminate nelle prime 24 ore. E solo una piccola parte è eliminata nel secondo giorno ed eccezionalmente si protrae nel terzo.

Fra le sostanze sperimentate merita speciale attenzione il salacetolo, del quale se ne scinde circa la metà della quantità introdotta, mentre più resistenti sono l'alfolo ed il betolo. La perdita per le feci è in ragione inversa dell'eliminazione dell'acido salicilico e salicilurico per l'urine, per cui, mentre il primo posto è occupato dal betolo, l'ultimo lo è dal salacetolo, rimanendo l'alfolo nel mezzo. Se si fa un rapporto di scissione fra le tre sostanze si ha che, ponendo lo sdoppiamento del salacetolo = 1, quello dell'alfolo è = 0,48 e del betolo = 0,33 rispetto al salacetolo. Quindi si può dire che, per lo stesso peso di farmaco, il salacetolo ha una facilità di scissione doppia dell'alfolo e tripla del betolo.

Inversamente per le feci, se il valore del salacetolo non scisso lo rappresentiamo = 1, quello dell'alfolo è = 1,36 e del betolo = 1,62.

Ricerche sul cane spancreato.

Esaurite le ricerche sui cani normali vennero iniziate quelle sui cani variamente operati. E nel nostro caso era importante il conoscere quale parte il pancreas prende nello sdoppiamento dei farmaci introdotti nell'organismo.

Per ottenere ciò, guidati dagli stessi concetti messi in pratica da Hédon ed J. Ville (36) nelle ricerche sulla digestione ed assorbimento dei farmaci, dopo la fistola biliare e la estirpazione del pancreas, ci siamo serviti della pancrectomia totale o della estirpazione della testa della glandola e di porzione del corpo, lasciando in posto la sua porzione splenica.

(36) E. Hédon et J. Ville - *Sur la digestion et la résorption des graisses après fistule biliare et extirpation du pancreas.* Arch. de Phys. nom. et Pathol. Serie V, Tom. IX, p. 606, 1897.

Digitized by Google

A noi infatti poco importava che l'animale fosse o no glicosurico, l'intento era di impedire che il succo pancreatico si versasse nell'intestino.

L'estirpazione veniva compiuta con le più rigorose regole gole dell'asepsi, che si sogliono mettere in pratica nelle grandi operazioni cavitarie. Il metodo seguito fu quello indicato in precedenti ricerche, fatte nell'Istituto farmacologico di Roma (37) dagli allievi del prof. Colasanti.

Nei primi giorni, i cani vennero nutriti con latte caldo ed una razione di carne magra, quando poi gli animali erano ristabiliti e che trovavansi in condizioni di relativo benessere si ripetevano le ricerche eseguite collo stesso metodo usato negli animali normali. Nella seguente tabella sono riportati i valori medi riscontrati in questa seconda serie di indagini.

(37) G. Colasanti. - *Ricerche dell'Istituto di Farmacologia Sperimentale.* - Vol. I, p. 188, 1893; vol. II, p. 49 e 243, 1895; vol. IV, p. 114, 1899.

Digitized by Google

TABELLA II. — **Cane spancreato.**

Sostanza somministrata	Dopo 24 ore Sostanza				Dopo 48 ore Sostanza				Dopo 72 ore Sostanza				Totale sostanze			
	scissa		non scissa		scissa		non scissa		scissa		non scissa		scissa		non scissa	
	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento
Alfolo. . . .	0,0835	8,35	0,6224	62,24	0,0154	1,54	0,1741	17,41	—	—	—	—	0,0989	9,89	0,7965	79,65
Betolo. . . .	0,0381	3,81	0,7033	70,33	0,0247	2,47	0,1158	11,58	tracce	—	—	—	0,0628	6,28	0,8191	81,91
Salacetolo .	0,1548	15,48	0,4619	46,19	0,1056	10,56	0,1425	14,25	tracce	—	—	—	0,2604	26,04	0,6044	60,44

Digitized by Google

Se si confrontano le cifre ottenute nel cane normale con quelle del cane spancreato è facile dimostrare che la mancanza del secreto glandolare diminuisce lo sdoppiamento dei farmaci somministrati. Del solo salacetolo se ne scinde circa la metà dopo la spancreazione dell'animale, mentre dell'alfolo se ne sdoppia solo il 0,44 e del betolo 0,41 per cento.

Ricerche sul cane operato con fistola biliare.

Ma nel tubo intestinale, oltre il succo pancreatico, si riversano altri secreti glandolari. Importante fra questi la bile che merita una particolare menzione. Credemmo quindi utile studiare il comportamento dei tre eteri salicilici, dopo la soppressione della bile, operando gli animali con fistola biliare. E per questa operazione ci attenemmo al metodo operativo proposto da C. Lazzaro (38).

Le ricerche sistematiche venivano intraprese allorquando gli animali si trovavano in buone condizioni generali. I risultati relativi a questa nuova serie di indagini sono riportati, sotto forma di medie, nella tabella seguente.

(38) C. Lazzaro. - *Nuovo processo per la fistola biliare.* - Arch. di Farm. e Terap. Vol. I, p. 110, 1893.

Digitized by Google

TABELLA III. — **Cane con fistola biliare.**

Sostanze somministrate	Dopo 24 ore Sostanza				Dopo 48 ore Sostanza				Dopo 72 ore Sostanza				Totale sostanze			
	scissa		non scissa		scissa		non scissa		scissa		non scissa		scissa		non scissa	
	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento
Alfolo	0,1494	14,94	0,5741	57,41	0,0449	4,49	0,1482	14,82	—	—	—	—	0,1943	19,43	0,7123	71,23
Betolo. . . .	0,0737	7,37	0,6308	63,08	0,0263	2,63	0,2178	21,78	—	—	—	—	0,1000	10,00	0,8486	84,86
Salacetolo .	0,1659	16,59	0,5117	51,17	0,1425	14,25	0,0752	7,52	tracce	—	—	—	0,3084	30,84	0,5869	58,69

Digitized by Google

Dalle cifre riportate appare che anche la bile ha una certa attività sullo sdoppiamento degli eteri salicilici, però tale attività, confrontata con quella del pancreas, è di grado molto minore. Ed in vero, mentre il potere di scissione dell' organismo = 1 nel cane normale dopo la pancreazione è ridotto a 0,44 per l'alfolo, 0,41 per il betolo e 0,56 per il salacetolo. Sottratta la bile, il potere di sdoppiamento sale rispettivamente a 0,87 per l'alfolo, 0,64 per il betolo e 0,66 per il salacetolo, cifre molto più vicine all'unità del cane normale.

Ricerche sul cane con fistola biliare e spancreazione.

Oltre l'azione singola della bile e del succo pancreatico, abbiamo voluto studiare l'influenza che, sopra i detti eteri salicilici esercitano contemporaneamente i due secreti. E ciò abbiamo ottenuto sopprimendo il normale deflusso della bile ed estirpando in secondo tempo il pancreas, come han praticato Hèdon e Ville (39).

E sempre sull'esempio di detti autori e per le ragioni da essi esposte la pancrectomia la facemmo parziale, lasciando in posto la porzione splenica della glandola.

Scomparsi gli effetti del traumatismo operativo si riprendevano sistematicamente le ricerche, i di cui risultati sono espressi nella seguente tabella.

(39) E. Hédon et J. Ville. - Loc. cit. (vedi nota n. 34).

Digitized by Google

TABELLA IV. — **Cane spancreato e con fistola bilare.**

Sostanze somministrate	Dopo 24 ore Sostanza				Dopo 48 ore Sostanza				Dopo 72 ore Sostanza				Totale sostanze			
	scissa		non scissa		scissa		non scissa		scissa		non scissa		scissa		non scissa	
	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento
Alfolo	0,0743	7,43	0,6627	66,27	0,0132	1,32	0,1283	12,83	—	—	—	—	0,0875	8,75	0,7919	79,19
Betolo. . . .	0,0194	1,94	0,7580	75,80	0,0148	1,48	0,1562	15,62	tracce	—	—	—	0,0340	3,40	0,9142	91,42
Salacetolo .	0,1048	10,48	0,5677	56,77	0,0520	5,20	0,1949	19,49	«	—	—	—	0,1568	15,68	0,7626	76,26

Digitized by Google

Allorchè dall' intestino si sottrae artificialmente la bile ed il succo pancreatico, la scissione dell'alfolo, betolo e salacetolo è fortemente diminuita. Il solo salacetolo dà una percentuale di scissione meritevole di una certa considerazione inquantochè è in relazione con la grande facilità che questo farmaco ha di sdoppiarsi.

Ricerche sul cane con fistola enterica.

Dopo quanto abbiamo finora riferito ci rimaneva di vedere quale parte, in questa scissione, prendesse il succo enterico. A tale scopo ci siamo serviti della fistola Vella (40). L'ansa del tenue, lunga 50 centimetri, veniva presa in vicinanza del crasso.

Operato l'animale, l'esperienze furono ricominciate allorchè questo era guarito e si trovava in ottime condizioni generali. Il farmaco, in emulsione gommosa, veniva introdotto nell'ansa intestinale. Dopo chiusi i monconi, l'animale, collocato nella gabbia, veniva lasciato tranquillo, raccogliendone le urine.

Nella seguente tabella sono riferiti i risultati analitici di queste ricerche.

(40) L. Vella. - *Nuovo metodo per avere il succo enterico puro e stabilirne le proprietà fisiologiche.* - Memoria della Acc. della Sc. dell'Istituto di Bologna. Serie IV. Tom. II, p. 515, 1880.

Digitized by Google

TABELLA V. — **Cane con fistola Vella.**

Sostanze somministrate	Dopo 24 ore Sostanza				Dopò 48 ore Sostanza				Totale sostanze			
	scissa		non scissa		scissa		non scissa		scissa		non scissa	
	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento
Alfolo	0,0427	4,27	0,9005	90,05	tracce	—	—	—	0,0427	4,27	0,9005	90,05
Betolo	0,0291	2,91	0,9283	92,83	»	—	—	—	0,0291	2,91	0,9283	92,83
Salacetolo	0,1058	10,58	0,8546	85,46	»	—	—	—	0,1058	10,58	0,8546	85,46

Digitized by Google

Alla pari dei dati sperimentali finora riferiti, anche questa nuova serie d' indagini ci dimostra che lo sdoppiamento degli eteri salicilici s'avvera per azione del succo enterico, come con gli altri succhi digestivi.

Ricerche sul comportamento degli eteri salicilici nello stomaco.

Dopo quanto abbiamo finora esposto, rimaneva vedere quale fosse l'azione dello stomaco sull'alfolo e salacetolo.

Per il betolo non abbiamo creduto opportuno fare delle nuove ricerche, perchè, dopo le esaurienti esperienze del Foderà e Corselli (41), sarebbe stato ozioso ritornare su di un argomento completamente espletato. Abbiamo quindi rivolto l'attenzione solo agli altri due eteri.

L'esperienze sono state condotte con lo stesso metodo usato del Foderà e Corselli per il betolo. Dei vari e concordanti risultati ottenuti ne riferiamo solo uno per l'alfolo e per il salacetolo, non avendo che eseguite delle determinazioni qualitative.

Metodo sperimentale.

Cane lupetto del peso di kg. 3,450, digiuno da 24 ore. Previa narcosi morfinica si apre l'addome ed in corrispondenza del piloro si passa un laccio a doppia legatura, in modo da togliere qualunque comunicazione fra lo stomaco e l' intestino; un'altra legatura si fa più in alto nel cardias. Fatta una piccola apertura al disotto del laccio cardiaco, si lava lo stomaco con acqua bollita. Dopo tale lavanda s' introduce un grammo di alfolo in emulsione gommosa, e, subito, al disotto della ferita, si passa un nuovo laccio in modo che la sostanza somministrata viene a trovarsi limitata fra le due legature, che ne impediscono la fuoriuscita. L'animale si toglie dall'apparecchio e si pone nella gabbia. Durante tutto il tempo è sorvegliato: non si nota nè vomito, nè altro disturbo. Dopo 4 ore viene sacrificato a mezzo dell' introduzione dell'aria nelle vene: si apre rapidamente l'addome e si asporta la vescica, dopo avere gettato un laccio

(41) F. A. Foderà e G. Corselli. - Loc. cit. (vedi nota n. 18).

Digitized by Google

strettamente legato in corrispondenza dell'uretra. Così si era sicuri di non perdere urina. La quantità raccoltane, ogni volta, si aggirava attorno ai 25 cc. Difficilmente era emessa spontaneamente. Allo stesso modo in un bicchiere si raccoglieva il contenuto stomacale.

Molto marcata era la reazione acida delle urine, delle quali, fattone l'estratto etereo, evidentissima sul residuo si otteneva la reazione violetta col cloruro ferrico. Anche il contenuto stomacale mostrava reazione acida; quantunque meno intensa, e così pur meno evidente era la reazione dell'acido salicilico, però abbastanza manifesta per poter essere sicuri che nello stomaco avviene la scissione della sostanza e che i prodotti di sdoppiamento sono assorbiti.

Il fatto trovato dal Foderà e Corselli ed altri ricercatori che il betolo non sia scisso dai succhi gastrici, mentre evidenti si hanno i segni della scissione del l'alfolo, ci sta ad indicare che, un medesimo radicale, orientato rispetto alla molecola in una posizione piuttosto che in un'altra, dia alla molecola stessa un potere di differente stabilità. Difatti, l'acido ossibenzoico, per le ricerche del Foderà e Corselli e per le nostre, ci addimostra evidentissimo il fenomeno, quando si unisca al naftile in posizione α piuttosto che in posizione β.

Ricerca identica a quella per l'alfolo è stata eseguita per il salacetolo.

Metodo sperimentale.

In un cane bastardo, del peso di kg. 5,320, si pratica l'introduzione del salacetolo in emulsione gommosa colla stessa tecnica usata per l'alfolo. Dopo tre ore e mezzo l'animale viene sacrificato e raccolta l'urina contenuta in vescica veniva esaminata. Parimenti viene raccolto il contenuto gastrico. La reazione, marcatissima in ambedue i liquidi, è acida. Nel contenuto stomacale molto evidente è la reazione violetta, caratteristica dell'acido salicilico. Nell'urina, dopo estrazione con etere, nel residuo dell'estratto etereo distillato si ha una intensa colorazione che dimostra il passaggio nelle urine di una rilevante quantità del prodotto di scissione

Quindi, a parte l'intensità dei fenomeni, per il salacetolo s'avvera quanto abbiamo osservato per l'alfolo, solo al pari

Digitized by Google

degli altri organi, lo stomaco si mostra più attivo verso il salacetolo che verso l'alfolo.

Da quanto sino ad ora abbiamo avuto campo di riferire, chiaro appare che, eccettuato il betolo nello stomaco, tutti gli eteri salicilici studiati come accade per il salolo sono influenzati e scissi dai vari secreti delle glandole gastro-intestinali. E sopra tutti, attivo si addimostra il pancreas, però anche il secreto enterico e biliare hanno una notevole parte nell'energia d'azione. E se si fa un rapporto dello sdoppiamento delle varie sostanze sperimentali s'ottengono delle cifre le quali a prima vista dimostrano i risultati ottenuti in ogni esperienza prendendo come unità di paragone, il valore percentuale del salacetolo scisso dal cane normale, dopo l'ingestione di un grammo di prodotto in emulsione gommosa, fatto pari ad 1, si hanno le cifre che riferiamo nella seguente tabella.

TABELLA VI.

Rapporti di sdoppiamento del salacetolo, alfolo e betolo, fatto = 1 (gr. 42,29) lo sdoppiamento del salacetalo nel cane normale.

Denominazione delle sostanze	*Cane normale*	*Cane spancreato*	*Cane con fistola biliare*	*Cane con fistola biliare e spancreato*	*Cane con fistola Vella*
Salacetolo	1	0,61	0,73	0,37	0,25
Alfolo.	0,52	0,23	0,46	0,20	0.10
Betolo	0,36	0,15	0,24	0,08	0,07

In queste cifre si nota la maggiore facilità di scissione del salacetolo di fronte all'alfolo e al betolo, in qualunque condizione venga esso amministrato. Se poi si considera l'azione manifestata dai vari organi, si vede che il soggetto di ricerca, privato del secreto pancreatico e biliare, è il meno idoneo ad influenzare lo sdoppiamento del farmaco. E quantunque le cifre rappresentate nelle esperienze in animali con fistola Vella siano

Digitized by Google

inferiori, tuttavia considerando che viene adoperato solo un breve tratto d'intestino, si deve concludere che, proporzionalmente, l'intestino ha una parte non trascurabile nello scindere gli eteri salicilici esperimentati.

Esperienze in vitro.

Studiato il comportamento dell'alfolo, betolo e salacetolo nell'organismo vivente, sano o artificialmente modificato con atti operativi, era importante controllare i fatti osservati, mediante prove in vitro.

All'uopo abbiamo adoperato secreti di glandole, infusi di organi, germi patogeni e loro prodotti di cultura.

Per il primo Lesnik (42), ricercando l'azione della saliva sul salolo, aveva osservato che il farmaco era scisso. Mettendoci nelle stesse condizioni abbiamo ricercato se il secreto buccale avesse la stessa azione sull'alfolo, betolo e salacetolo. La saliva umana mista, raccolta dopo accurata lavatura della bocca, fu costantemente impiegata nella proporzione di cc. 15 per ogni singola prova.

Metodo sperimentale.

In vari Erlenmeyer si poneva 1 grammo di sostanza con 15 cc. di saliva, 10 cc. di una soluzione antisettica formata da:

Acido timico . . .	grammi	0,15
Acido tartarico. . .	»	0,15
Acqua.	»	300

e 75 cc. di acqua distillata e bollita.

Il tutto era collocato nel termostato alla temperatura di 37°.

Dopo un certo tempo, come è riportato nelle singole tabelle, si determinava la quantità di sostanza scissa a mezzo dell'acido salicilico, dosato otticamente, avendo l'avvertenza di riportare il liquido al volume primitivo.

(42) M. Lesnik. - *Ueber einige Ester der Salicylsäure und ihr Verhalten in Organismus.* - Arch. f. exp. Pathol. und. Pharmak. Bd. XXIV, p. 167 - 1888.

Digitized by Google

Abbiamo anche adoperato il succo gastrico artificiale così composto:

Pepsina di Merck . .	grammi	5
Acido cloridrico . . .	»	2
Cloruro di sodio. . .	»	1
Cloruro di potassio. .	»	1
Acqua.	»	1000 (43).

Le ricerche venivano condotte come con la saliva.

La bile di cui ci siamo serviti, proveniva da buoi uccisi nello stabilimento di mattazione municipale di Roma.

Metodo sperimentale.

Estirpata la cistifellea, appena ucciso l'animale, si legava strettamente per impedire che l'aria venisse a contatto con la bile e l'alterasse. Insieme con la sostanza e 10 cc. di soluzione antisettica si collocava al termostato. Per ottenere la decolorazione ci siamo avvalsi dello stesso metodo usato dal Polimanti (44) nelle sue ricerche sulla tossicità della bile.

Poi abbiamo adoperato gli infusi di pancreas, intestino e vescica comportandoci nel modo seguente:

Gli organi erano presi dai cani uccisi nel reclusorio della città. Il pancreas, triturato con polvere di quarzo, veniva infuso in una soluzione di cloruro di sodio, 1 per cento, dopo aver compressa la glandola fra carta bibula e lavata con acqua di fonte, poi con acqua e timolo, in soluzione alcalina 1 per cento. Per la mucosa enterica e vescicale avevamo l'avvertenza di lavare lungamente, con acqua e con acqua e timolo, gli organi prima di aprirli. Dopo aperti venivano distesi sopra una lastra di vetro, la quale aveva già subito un lavaggio con alcool ed etere, infine con una soluzione alcoolica di timolo 25 per cento. Parimenti allo stesso modo veniva trattata la spatola di corno, che serviva per il raschiamento di dette mucose.

Le sostanze e gli estratti, insieme con la solita soluzione antisettica di timolo, venivano collocati nel termostato.

Nella seguente tabella sono riferiti i risultati relativi.

(43) Ann. de l'Institut Pasteur, p. 438, 1899.

(44) O. Polimanti. - *La tossicità della bile del bue e del vitello.* - Boll. della R. Acc. med, di Roma. An. XXI, p. 360, 1895.

Digitized by Google

TABELLA VII.

Azione della saliva, succo gastrico artificiale e bile sulla scissione degli eteri composti.

	Sostanza aggiunta	Temperatura	Sostanza scissa					
			dopo 5 ore		dopo 24 ore		dopo 48 ore	
	gr.	gradi	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento	Totale gr.	per cento
Acqua distillata cc. 90 + soluzione antisettica cc. 10.								
Alfolo	1	38	0,0136	1,36	0,0136	1,36	0,0140	1,40
Betolo	1	38	0,0036	0,36	0,0040	0,40	0,0044	0,44
Salacetolo . . .	1	38	0,0132	1,32	0,0156	1,56	0,0208	2,08
Acqua distillata cc. 75 + saliva cc. 15 + soluzione antisettica cc. 10.								
Alfolo	1	38	0,0136	1,36	0,0180	1,80	0,0200	2,00
Betolo	1	38	0,0042	0,42	0,0049	0,49	0,0051	0,51
Salacetolo . . .	1	38	0,0472	4,72	0,0735	7,35	0,1364	13,64
Succo gastrico artificiale cc. 90 + soluzione antisettica cc. 10.								
Alfolo	1	38	0,0090	0,90	0,0090	0,90	0,0095	0,95
Betolo	1	38	0,0030	0,30	0,0041	0,41	0,0046	0,46
Salacetolo . . .	1	38	0,0148	1,48	0,0156	1,56	0,0300	3,00
Bile di bue cc. 90 + soluzione antisettica cc. 10.								
Alfolo	1	38	0,0150	1,50	0,0164	1,64	0,0328	3,28
Betolo	1	38	0,0148	1,48	0,0152	1,52	0,0220	2,20
Salacetolo . . .	1	38	0,0348	3,48	0,0572	5,72	0,0604	6,04

Digitized by Google

TABELLA VIII.

Azione dell' infuso di pancreas, mucosa intestinale e vescicale sulla scissione degli eteri composti.

	Sostanza aggiunta gr.	*Temperatura* gradi	*Sostanza scissa* dopo 12 ore Totale gr.	dopo 12 ore per cento	dopo 24 ore Totale gr.	dopo 24 ore per cento	dopo 36 ore Totale gr.	dopo 36 ore per cento
Infuso di pancreas cc. 90 + soluzione di timolo cc. 10								
Alfolo	1	38	0,1304	13,04	0,1440	14,40	0,1600	16,00
Betolo	1	38	0,0276	2,76	0,0496	4,96	0,0524	5,24
Salacetolo . . .	1	38	0,1520	15,20	0,2024	20,24	0,2156	21,56
Infuso di intestino cc. 90 + soluzione di timolo cc. 10								
Alfolo	1	38	0,0152	1,52	0,0440	4,40	0,0968	9,68
Betolo	1	38	0,0136	1,36	0,0192	1,92	0,0248	2,48
Salacetolo . . .	1	38	0,0564	5,64	0,1444	14,44	0,2008	20,08
Infuso di vescica cc. 90 + soluzione di timolo cc. 10.								
Alfolo	1	38	0,0140	1,40	0,0164	1,64	0,0236	2,36
Betolo	1	38	0,0041	0,41	0,0043	0,43	0,0047	0,47
Salacetolo . . .	1	38	0,0196	1,96	0,0304	3,04	0,0324	3,24

Da queste ricerche si vede che il secreto salivare, ha poca azione sulle sostanze sperimentate, e solo il salacetolo dà una cifra apprezzabile.

Per l'alfolo ed il betolo si hanno dei risultati simili a quelli ottenuti coll'acqua distillata.

La pepsina, non mostra alcuna efficacia su questi eteri salicilici. Come del pari poca attiva, s'addimostra la bile.

Diverso invece è il comportamento degli infusi di organi. Inquantochè gl' infusi di pancreas e di mucosa intestinale sono

Digitized by Google

molto attivi, massime per l'alfolo e salacetolo, la mucosa vescicale è del tutto inerte.

Ciò confermerebbe le vedute terapeutiche del Kobert (45), il quale, a proposito del betolo, non ne consiglia le lavande vescicali a scopo antisettico.

Per esaminare la parte che nella scissione di questi eteri salicilici spetta ai bacteri, ci siamo valsi delle prove in vitro. E ciò perchè, senza tener conto del pericolo di alterare la mucosa enterica, per le esperienze del Boccardi, Jappelli e Manfredi (46), si sa quanto sia difficile la perfetta sterilizzazione di un'ansa intestinale.

Tra i bacteri della flora enterica abbiamo scelto il *bacill. typh.*. (Eberth) e il *bacterium coli*. Oltre i batteri abbiamo esperimentato i loro prodotti di cultura.

Nelle esperienze ci siamo diportati come appresso:

In vari recipienti di Erlenmeyer con 100 cc. di brodo sterilizzato, leggermente alcalino, veniva messo un grammo di sostanza da investigarsi. Poi di nuovo si sterilizzava alla stufa di Koch. Alcuni dei recipienti servivano di controllo; in altri si seminavano culture pure dei menzionati microrganismi. Tutti erano collocati nel termostato per un tempo vario.

A mezzo di colture piatte si era certi che non era avvenuto inquinamento con altri organismi. In altri consimili recipienti erano collocati 100 cc. di prodotti di cultura degli stessi schizomiceti, preparati con la solità tecnica. Anche in questo caso, colla seminagione dei liquidi culturali adoperati su liquidi nutritivi, si era sicuri del non avvenuto inquinamento.

Nelle seguenti tabelle sono riportati i risultati ottenuti in queste ricerche.

(45) R. Kobert. - Loc. cit. (vedi nota n. 18).

(46) G. Boccardi, G. Iappelli e L. Manfredi. - *Sul fermento inversivo nell'organismo animale.* - Giorn. internazionale delle Sc. med., An. X, 1888.

Digitized by Google

TABELLA IX.

Azione dei batteri sulla scissione degli eteri composti.

	Sostanza aggiunta gr.	Temperatura gradi	Sostanza scissa dopo 4 giorni Totale gr.	dopo 4 giorni per cento	dopo 7 giorni Totale gr.	dopo 7 giorni per cento	dopo 9 giorni Totale gr.	dopo 9 giorni per cento
Brodo sterile cc. 100.								
Alfolo	1	38	0,0258	2,58	0,0680	6,80	0,1134	11,34
Betolo	1	38	0,0114	1,14	0,0208	2,08	0,0282	2,82
Salacetolo . . .	1	38	0,1352	13,52	0,2516	25,16	0,2782	27,82
Brodo cc. 100 + Bacill. typh. (Eberth).								
Alfolo	1	38	0,0342	3,42	0,0700	7,00	0,1814	18,14
Betolo	1	38	0,0194	1,94	0,0270	2,70	0,0336	3,36
Salacetolo . . .	1	38	0,2322	23,22	0,3146	31,46	0,3445	34,45
Brodo cc. 100 + bact. coli com.								
Alfolo	1	38	0,0300	3,00	0,0900	9,00	0,1342	13,42
Betolo	1	38	0,0108	1,08	0,0466	4,66	0,0594	5,94
Salacetolo . . .	1	38	0,2570	25,70	0,3433	34,33	0,4011	40,11

TABELLA X.

Azione dei prodotti di coltura dei batteri sulla scissione degli eteri composti.

Prodotti di coltura del bacill. typh. (Eberth).								
Alfolo	1	38	0,0488	4,88	0,1480	14,80	0,1850	18,50
Betolo	1	38	0,0109	1,09	0,0200	2,00	0,0256	2,56
Selacetolo. . .	1	38	0,2536	25,36	0,3280	32,80	0,4500	45,00
Prodotti di coltura del bact. coli com.								
Alfolo	1	38	0,0160	1,60	0,1360	13,60	0,1478	14,78
Betolo	1	38	0,0144	1,44	0,0244	2,44	0,0265	2,65
Salacetolo	1	38	0,2124	21,24	0,4316	43,16	0,4809	48,09

Digitized by Google

Da questa ultima serie d'esperienze chiaro appare che i microrganismi punto o poco agiscono sulla scissione di queste sostanze, poichè le prove di controllo ci danno cifre presso a poco uguali. I prodotti di cultura dànno dei valori un poco maggiori, specie per il salacetolo.

Noi crediamo che una parte non piccola, in questa circostanza, abbia l'alcalinità del liquido con cui il farmaco è messo a contatto, nonchè la durata dell'azione di tale alcalinità sul prodotto stesso, favorita dalla temperatura.

Ed ora che abbiamo posto termine a queste ricerche, da quanto abbiamo osservato e dai risultati ottenuti, ci è dato di trarre le seguenti

Conclusioni.

1. Gli eteri salicilici studiati, in condizioni opportune, sono suscettibili di scissione, ma in grado differente;

2. Il salacetolo si scinde più facilmente che l'alfolo e questo più del betolo;

3. I fattori della scissione, lungo il trattto gastro-intestinale, sono vari;

4. Emerge fra tutti il succo pancreatico;

5. La bile ed il succo enterico, e questo specialmente, non sono punto trascurabili;

6. Non ugualmente si comporta il succo gastrico: questo, mentre agisce fortemente sul salacetolo e meno sull'alfolo, non ha azione sul betolo;

7. Da ciò si deduce che negli isomeri, un grande fattore nella stabilità della molecola, è l'orientamento dei radicali che la compongono;

8. La saliva, per il betolo e per l'alfolo, è poco attiva, del pari il succo gastrico artificiale; per il salacetolo invece s'ottiene una scissione notevole;

9. La bile in vitro conferma i risultati ottenuti nell'animale vivente;

10. L'infuso di pancreas ha un'azione molto energica. Ciò

Digitized by Google

concorda coi fatti osservati nell'animale spancreato, in cui la scissione è molto diminuita;

11. Le mucose inerti, non dimostrano una grande efficacia;

12. La mucosa invece attiva, enterica, presenta un'azione rilevante sulla scissione degli eteri salicilici;

13. I batteri più comuni della flora intestinale non presentano alcuna influenza sulla scissione degli eteri salicilici sperimentati e le prove di controllo dànno dei risultati presso a poco uguali;

14. Un'azione poco maggiore manifestano i prodotti di cultura;

15. Confrontando i risultati ottenuti nell'animale vivente con le prove in vitro, queste confermano quelli. Ma il loro minore valore ci fa conoscere che, come principali fattori dello sdoppiamento, debbasi annoverare l'attività biologica dei tessuti viventi;

16. Data la facilità dello sdoppiamento di questo gruppo di farmaci, si deve trarne il corollario pratico che gli eteri salicilici, in particolar modo quelli da noi studiati, possono essere impiegati in terapia come eccellenti disinfettanti intestinali;

17. Fra questi merita speciale considerazione il salacetolo, il quale, alla maggiore facilità di scissione, ha il vantaggio di dare prodotti di sdoppiamento innocui. Esso, nella molecola, accoppia un peso elevato d'acido salicilico maggiore a quasi tutti gli eteri composti, presso a poco uguale a quello del salicilato sodico;

18. Tra l'alfolo ed il betolo, la preferenza si deve dare al primo. E ciò perchè il betolo, nella sua molecola, ha una stabilità molto maggiore, per cui difficile ne è la scissione, e perchè l'α naftolo che si ottiene come prodotto dall'alfolo è molto più tollerabile è più attivo del naftolo β, che si ottiene, quale prodotto di scissione, dal betolo.

Digitized by Google

Dott. ALESSANDRO BALDONI

INFLUENZA DEI FORMAGGI SULL' ELIMINAZIONE DELL'ACIDO URICO

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BALDONI. — Influenza dei formaggi sull'eliminazione dell'acido urico.

In questi ultimi anni vennero eseguite numerose ricerche per indagare l'andamento quotidiano dell'eliminazione dell'acido unico, durante alimentazioni diverse per qualità e quantità. Ed a ciò con speciale premura si sono variamente dedicati Marés (1), Horbaczewski ed Hanera (2), Jacob e Krüger (3), Weintraud (4), Umber (5), Lüthje (6), P. Mayer (7), Hesse e Schmoll (8),

(1) MARÉS. - *Sur l'origine de l'acide urique chez l'homme.* - Arch. slaves. de Biol. Tom. III, p, 207, 1887.

(2) J. HORBACZEWSKI und F. HANERA. - *Ueber den Einfluss von Glicerin, Fett und Zucker auf die Harnsäureausscheidung.* - Sitzungsber d. Kaiserl. Akad. der Wissench. Bd. III Abtheil II, Hft April 1889.

(3) JACOB und KRÜGER. - *Ueber die Harnsäure, Xanthinbasen u. Leucocytose bei einem mit Organextracten behandelten Fall von Leukömie.* - Deut. med. Woch. N. 32-33, 1894.

(4) WEINTRAUD. - *Ueber den Einfluss der Nucleïn der Nahrung auf die Harnsäurebildung.* - Berl. klin. Woch. N. 19, 1895.

ID. — *Ueber die Ausscheidung von Harnsäure u. Xanthinbasen durch die Fäces.* - Centr. f. innere Med. p. 433, 1895.

(5) UMBER - *Ueber den Einfluss nucleïnhaltiger Nahrung auf die Harnsäurebildung.* - Zeit. f. klin. Med. Hft. 1 u 2, 1896.

(6) LÜTHJE. - *Beitrage zur Kenntniss der Alloxurkörperausscheidung.* - Zeit f. klin. Med. Bd XXXI, 1896.

(7) P. MAYER. - *Ueber den Einfluss von Nucleïn und Thyroidinfütterung auf die Harnsäurescheidung.* - Deut. med. Woch. N. 12, 1896.

(8) HESSE und SCHMOLL. - *Ueber die Beziehungen der Eiweiss und Paranucleïnsubstanzen der Nahrung zur Alloxurkörperausscheidung in Harn.* - Arch f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVII, p. 243, 1896.

Digitized by Google

Laquer (9), Loewy (10), Zagari e Pace (11), G. Hopkins ed H. Schur (12), A. Haig (13), A. Montuori (14), A. Bonanni (15), O. Siven (16), J. William e J. Smith (17), R. Burian ed H. Schur (18), Joh. Müller (19), E. Maurel (20), A. Zaky (21).

(9) LAQUER. — *Ueber die Ausscheidungwerhältnisse der Alloxurkörper im Harn von Gesunden und Kranken.* - Deut. med. Woch. N. 4, 1897.

(10). - LOEWY. - *Der Eiweisstoffwechsel in einem Fall von Anaemia splenica und der Einfluss des Eukasins auf Denselben.* - Fortsch. d. Medicin. Bd. XIV, N. 18, 1896.

(11) G. ZAGARI e D. PACE. - *La genesi dell'acido urico e la gotta.* - Napoli 1897.

(12) G. HOPKINS and B. HOPE. - *On the relation of uric acid excretion to diet.* - Journ. of Physiol, Vol XXIII, N. 4, 1898.

(13) A. HAIG. - *Einfluss der Diät auf die Harnsäureausscheidung.* - Maly's Jaresb. Bd. XXVII, p. 758, 1898.

(14) A. MONTUORI. - *L'eliminazione dell'acido urico durante l'alimentazione con nucleina artificiale.* - Rend. della R. Acc. delle Sc. fis. e mat. di Napoli, fasc. 2-3, 1899.

(15) A. BONANNI. - *L'eliminazione dell'acido urico durante la dieta prevalentemente amilacea.* - Bull. della R. Accad. med. di Roma, An. XXVI, p. 210, 1900.

(16) O. SIVEN. - *Sidrag till Kännedomen om urinsylebildningen inom den menskliga organismen under fysiologska förhällanden.* - Finska läkaresällskapels Handlingar, Vol. XLII, p. 387, 1900.

(17) J. WILLIAM and J. SMITH. - *Furthes proofs of the origin of uric acid from nucleïn-compoundes and derivates.* - Journ. of. physiol., Vol. XXV, p. 98, 1900.

(18) R. BURIAN und H. SCHUR. - *Ueber die Stellung der Purinkörper im menschlinchen Stoffwechsel.* - Pflueger's Arch. Bd. LXXX p. 241, 1900.

(19) JOH. MÜLLER. - *Ueber die Harnsäureausscheidung bei Genuss von vegetabilischen Eiweis.* - Contr. f. Physiol. Bd. XIV p. 641, 1901.

(20) E. MAUREL. - *Conditions d'une bonne nutrition.* - Congrés pour l'avancement des sciences de Bordeaux 1895.

ID. - *Influence de l'alimentation sur l'excretion de l'urine.* - Arch. de méd. exper. Janvier 1900.

ID. - *Influence des variations des azotés de l'alimentation sur l'excretion de l'acide urique.* - Comp. rend. de la Soc. de Biol. Tom. LIII, p. 427, 1901.

(21) A. ZAKY. - *Influence de la lecithine sur l'elimination de l'acide urique.* - Comp. rend. de la Soc. de Biol. Tom. LIII, p. 830, 1901.

Digitized by Google

Studiare come varii l'eliminazione dell'acido urico, quando, ad una dieta prevalentemente amilacea (pane gr. 280 di sostanza secca), s'aggiunga una quantità costante di differenti qualità di formaggio (gr. 115 di sostanza secca), a diverso grado di maturazione, è lo scopo della presente nota.

Le ricerche furono praticate sullo stesso individuo nell'intento di avere dei risultati comparabili, evitando le variazioni individuali. E, d'accordo col von Noorden (22), tenemmo conto della sola quantità assoluta dell'acido urico eliminato giornalmente, determinandolo col metodo del Salkowski.

Nelle tabelle I a VIII sono riportati i valori assoluti dell'acido urico contenuto nelle orine raccolte durante l'esperienze.

TABELLA I. — **Formaggio Gorgonzola.**

Razione: sostanze azotate gr. 70,17; grasse gr. 64,25; idrocarbonate gr. 251,87. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

Giorni d'esperienza	*Quantità c. c.*	*Densità*	*Azoto tot. gr.*	*Acido urico gr.*
4 luglio 1901	1030	1025	9,31	0,3087
5 » » . . .	1170	1024	9,87	0,3185
6 » » . . .	1250	1020	11,75	0,3997

TABELLA II. — **Formaggio caprino.**

Razione: sostanze azotate gr. 70,37; grasse gr. 57,79; idrocarbonate gr. 254,44. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

11 luglio 1891	1450	1015	10,96	0,2983
12 » » . . .	1360	1018	9,59	0,2812
13 » » . . .	1180	1015	8,93	0,3419

TABELLA III. — **Pecorino romano.**

Razione: sostanze azotate gr. 73,56; grasse gr. 51,86; idrocarbonate gr. 256,41. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

25 luglio 1901	1050	1015	9,32	0,3969
26 » » . . .	1090	1012	10,04	0,4060
27 » » . . .	1310	1011	10,96	0,3444

(22) V. Noorden. - *Lehrbuch des Pathologie des Stoffwechsel*, 1893.

Digitized by Google

TABELLA IV. — **Marzolina bufalina.**

Razione: sostanze azotate gr. 66,76; grasse gr. 61,74; idrocarbonate gr. 258,41. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

Giorni d'esperienza	*Quantità* c. c.	*Densità*	*Azoto tot.* gr.	*Acido urico* gr.
1 agosto 1901. . . .	1150	1013	8,51	0,4251
2 » » . . .	1230	1013	10,06	0,3636
3 » » . . .	1130	1013	7,81	0,4092

TABELLA V. — **Provatura bufalina.**

Razione: sostanze azotate gr. 68,08; grasse gr. 59,23; idrocarbonate gr. 261,89. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

8 agosto 1901. . . .	1100	1015	8,92	0,3845
9 » » . . .	1260	1020	8,41	0,3973
10 » » . . .	1250	1021	7,90	0,3738

TABELLA VI. — **Pecorino abruzzese.**

Razione: sostanze azotate gr. 74,37; grasse gr. 47,64; idrocarbonate gr. 261,13 — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

15 agosto 1901 . . .	1150	1015	9,98	0,4095
16 » » . . .	1220	1013	9,78	0,3925
17 » » . . .	1030	1014	10,04	0,3258

TABELLA VII. — **Caciocavallo.**

Razione: sostanze azotate gr. 70,06; grasse gr. 54,18; idrocarbonate gr. 259,87. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

22 agosto 1901 . . .	1260	1016	8,73	0,2847
23 » » . . .	1200	1013	9,25	0,4046
24 » » . . .	1150	1016	10,77	0,3122

TABELLA VIII. — **Grana lodigiano** (parmigiano).

Razione: sostanze azotate gr. 99,63; grasse gr. 30,79; idrocarbonate gr. 253,63. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

29 agosto 1901 . . .	1170	1017	12,70	0,3237
30 » » . . .	1140	1016	13,77	0,4041
31 » » . . .	1230	1016	13,11	0,3356

Digitized by Google

Dalle singole osservazioni si rileva che, allorquando ad una dieta prevalentemente amilacea si aggiuga una determinata quantità di formaggio, la totalità dell'acido urico eliminato per i reni lievemente aumenta, poichè da gr. 0,210-0,260 si salisce a gr. 0,300-0,400.

Nella tabella IX sono registrati i valori medi dell'acido urico eliminato nei singoli periodi sperimentali.

TABELLA IX. — **Eliminazione dell'acido urico**
(Media *pro die*)

Dieta	*Acido urico gr.*
Formaggio gorgonzola	0,3423
Formaggio caprino	0,3071
Pecorino romano	0,3824
Marzolina bufalina	0,3992
Provatura bufalina	0,3852
Pecorino abruzzese	0,3692
Caciocavallo	0,3338
Grana lodigiano (parmigiano) . . .	0,3545

I risultati ottenuti non confermano l'idea emessa dal Bunge (23) che ritiene il formaggio un alimento dannoso per gli uricemici, essi invece collimano con i dati e le vedute di Laquer (24), Loewy (25), Bottazzi ed Orefici (26).

Infatti la caseina quale una nucleoalbumina, contiene una nucleina chimicamente diversa dalle nucleine nucleari delle cellule. E da essa, a differenza delle nucleoalbumine degli organi,

(23) G. Bunge. - *Trattato di chimica fisiologica e patologica.* - Seconda ediz., p. 302.

(24) Laquer. - Loc. cit. (vedi nota N. 9).

(25) Loewy. - Loc. cit. (vedi nota N. 10.

(26) Bottazzi e Orefici. - *Ricerche chimiche in due casi di leucemia.* - Lo Sperimentale, An. LV., fasc. 5-6, 1902.

Digitized by Google

timo, rene, cervello, milza, fegato, fibre muscolari striate, giammai si sono separate basi xantiniche.

Inoltre per gli studi del Musso (27), Röse e Schulze (28), Benecke e Schulze (29), Winternitz (30), Scala e Jacoangeli (31), risulta che, durante la maturazione dei formaggi, la caseina, che è il principale componente del cacio fresco, soggiace a modificazioni simili a quelli che s'avverano nella digestione. Si formano dei peptoni e dei corpi con proprietà intermedie fra la caseina ed i peptoni, nonchè altri prodotti d'avanzata scomposizione. Quindi per il cacio, la maturazione, oltre fornirlo del sapore caratteristico e gradevole, ne modifica profondamente la nucleina, portandola allo stato di avanzata peptonizzazione il che lo rende facilmente solubile ed assimilabile.

Dalle cose riferite e dalle ricerche fatte si possono trarre le seguenti conclusioni:

a) Allorquando in una dieta prevalentemente amilacea s'aggiunge una determinata quantità di formaggio, abbenchè di differente qualità, l'acido urico eliminato *pro die* costantemente aumenta. Infatti, mentre colla prima dieta s'ottiene un massimo medio di gr. 0,260, colla seconda si sale ad un massimo di gr. 0,400;

b) negli individui normali, una dieta uguale e costante di pane e formaggio determina delle oscillazioni sull'eliminazione dell'acido urico;

c) questi dati possono riuscire utili al terapista quando, in determinate circostanze, deve prescrivere agli uricemici una dieta razionale.

(27) MUSSO. - *Ricerche di chimica fisiologica e tecnologica.* - Lodi 1879.

(28) RÖSE und SCHULZE. - Landw. Jahrb. 1882.

(29) BENECKE und SCHULZE. - *Untersuchungen ueber des Emmentaler Käse.*, 1887.

(30) H. WINTERNITZ. - *Ueber das Verhalten der Milch und ihrer Wichtigsten Bestandtheile bei der Fäulniss.* - Hoppe Seyler's, Bd. XVI, p. 460, 1892.

(31) A. SCALA e T. JACOANGELI. - *Composizione del formaggio pecorino e trasformazione che subiscono i componenti di esso durante la maturazione.* - Annali dell'Istituto d'igiene sperimentale della R. Università di Roma. Vol. II (nuova Serie), fasc. II, p. 135, 1892.

Digitized by Google

Dottori A. BONANNI ed A. BALDONI

IL GRADO DI ASSIMILABILITÀ DEL FORMAGGIO

Digitized by Google

Digitized by Google

Dottori A. BONANNI ed A. BALDONI. — Il grado di assimilabilità del formaggio.

Il formaggio è una delle sostanze alimentari che, sotto un piccolo volume, contiene un massimo di materiale nutritivo. Esso, nella classe proletaria, rappresenta un'importante aggiunta alla nutrizione, d'ordinario povera d'albumina e di corpi grassi, specie se fatta prevalentemente con vegetali i quali, ricchi d'idrati di carbonio, scarseggiano d'albumina e contengono solo tracce di grasso.

Parve quindi non privo di interesse l'indagare il grado di assimilabilità delle varie qualità di formaggio, più comunemente usate nelle varie regioni d'Italia.

Fino ad ora, per quel che riguarda l'assimilabilità dei formaggi, possediamo i soli dati del Rubner (1), e le ricerche del Di Klenze (2) e Fermi (3) circa il grado della loro digeribilità.

Andamento sperimentale.

Il soggetto delle nostre ricerche ha 31 anni, misura cm. 157 in altezza; pesa Kg. 53, al dinamometro di pressione segna Kg. 47. Durante il periodo delle indagini restò nelle condizioni ordinarie di vita.

L'esperienze, intraprese nel luglio ed agosto 1901, compresero otto

(1) M. Rubner. - *Ueber die Ausnützung einiger Nahrungsmittel im Darmcanale des Menschen.* - Zeitsch. f. Biol., Bd. XV, p. 136, 1879.

(2) Di Klenze. - Jahresber. f. Agrikultur-Chemie, p. 615, 1885.

(3) C. Fermi. - *La digeribilità degli alimenti studiata in rapporto all'igiene.* - Giorn. della R. Soc. ital. d'igiene, anno XIX, p. 641, 1897.

Id. - *La digeribilità gastrica degli alimenti studiata in rapporto all'igiene.* - Giorn. della R. Soc. ital. d'igiene, anno XXIII, p. 1, 1901.

Digitized by Google

periodi, in ciascuno dei quali fu studiata una determinata qualità di formaggio. Ogni serie d'indagini comprendeva un periodo preliminare o di prova, che durava quattro giorni, durante i quali l'individuo riceveva la stessa razione, come nel periodo d'osservazione o sperimentale propriamente detto. Questo comprendeva tre giorni durante i quali sistematicamente venivano fatte le ricerche. In tale modo si aveva la sicurezza di escludere l'influenza della dieta precedente e resa più facile ed esatta la demarcazione delle feci. Il soggetto delle ricerche abitualmente defecava con regolarità una volta al giorno, nelle prime ore del mattino. Tale regolarità mantenne durante il periodo delle esperienze. D'accordo quindi con Albertoni (1) credemmo opportuno di rinunciare ai noti mezzi escogitati dai vari esperimentatori per la demarcazione delle feci, appartenenti ad un dato periodo di ricerca, ritenendoli più che superflui, quando gli individui hanno una circolazione fecale normale e regolare.

Di ciascun formaggio, usato per un dato periodo sperimentale, si teneva conto dei caratteri fisici, organolettici e della composizione chimica. Si somministrò sempre una porzione corrispondente a gr. 115 di sostanza secca, unitamente ad una porzione di pane di 2ª qualità, corrispondente a gr. 280 di sostanza secca: la qualità del pane fu sempre uguale in tutti i periodi sperimentali. Per bevanda veniva usata dell'acqua a volontà e ad ogni pasto $^1/_4$ di litro di vino leggero.

Di ciascuna qualità di formaggio, come del pane, se ne prendeva un campione, e su di una quantità, esattamente pesata, si procedeva all'essiccazione, onde calcolarne l'acqua. Dalla sostanza secca erano presi i saggi per la determinazione dell'azoto, dei grassi, delle ceneri, ecc.

Per l'azoto usammo il metodo Kjeldahl e la quantità di sostanza secca presa oscillava fra gr. 0,1–0,5.

Per la determinazione del grasso adoperammo l'apparecchio del Sohxlet, che si faceva funzionare per 24 ore.

Le ceneri venivano ottenute in un crogiolino di platino fino a completo imbianchimento. Gli idrati di carbonio venivano calcolati per differenza.

Le feci delle 24 ore, emesse sempre in una sola volta, venivano raccolte direttamente in una grande capsula tarata di porcellana; in tal modo se ne aveva subito il peso. Il saggio era preso accuratamente, dopo avere rimescolato, a mezzo di una spatola, il materiale in modo da farne una poltiglia omogenea. E ciò avveniva facilmente, senza aggiunta di acqua, perchè le feci, quantunque figurate, erano sempre discretamente molli.

Anche per le feci veniva determinata l'acqua e, sulla sostanza secca,

(1) P. Albertoni. - *Sul bilancio nutritivo del contadino italiano.* - R. Acc. delle Sc. dell'Istituto di Bologna, 26 novembre 1897.

Id. - *Ricerche sul bilancio nutritivo di una famiglia borghese.* - R. Acc. della Sc. dell'Istituto di Bologna, 26 aprile 1896.

Digitized by Google

cogli stessi metodi, l'azoto, i grassi e le ceneri

Allo scopo poi di farci una idea dei processi di putrefazione enterica durante il decorso delle esperienze, nell'urina, dosammo l'acido solforico copulato, servendoci del processo Baumann - Salkowski.

Esperienze.

Nella I serie d'esperienze studiammo il grado di assimilabilità del *gorgonzola* la di cui composizione chimica oscillava nei limiti seguenti:

Umidità 31.98-33.72 per cento

Nella sostanza secca:

Sostanze azotate 35.30-35.44 per cento
Grassi 54.20-54.72 per cento
Ceneri 4.78-5.06 per cento

Nella II adoperammo il cacio di capra che conteneva:

Umidità 33.55-34.79 per cento

Nella sostanza secca:

Sostanze azotate 34.73-35.27 per cento
Grassi 48.36-49.04 per cento
Ceneri 8,03-8.31 per cento

Nella successiva serie d'esperienze si adoperò il *pecorino*, formaggio caratteristico della provincia di Roma, che risultò composto come appresso:

Umidità 26.54-28.18 per cento

Nella sostanza secca:

Sostanze azotate 38.61-38.89 per cento.
Grassi 43.29-43.95 per cento
Ceneri 8.57-9.10 per cento

Nella IV serie d'esperienze usammo la *marzolina*, formaggio preparato con latte di bufala il quale nel Lazio viene mangiato freschissimo.

L'analisi chimica ci ha dato:

Umidità 34.73-36 01 per cento

Nella sostanza secca:

Sostanze azotate 32.47-32.89 per cento
Grassi 51.92-52.76 per cento
Ceneri 4.28-4.56 per cento

Presso a poco simile alla marzolina è la *provatura* di bufala, studiata nella V serie di ricerche, che anche essa si mangia freschissima.

La sua composizione risulta:

Umidità 41.87-43.23 per cento

Nella sostanza secca:

Sostanze azotate 33.78-34.09 per cento
Grassi 50.01-50.25 per cento
Ceneri 2.27-2.39 per cento

Nella VI serie, oggetto di studio fu il cacio *pecorino* abruzzese che contiene:

Umidità 24.63-26.17 per cento

Digitized by Google

Nella sostanza secca:

Sostanze azotate 39.32-39.80 per cento
Grassi 39.72-40.44 per cento
Ceneri 7.51-7.97 per cento

Nella penultima serie d'esperienze usammo il *caciocavallo*, principale rappresentante del caseificio meridionale d'Italia.

È composto:

Umidità 35.81-36.81 per cento

Nella sostanza secca:

Sostanze azotate 35.41-35.93 per cento
Grassi 45.19-45.81 per cento
Ceneri 6.60-7.16 per cento

Il formaggio, usato nell'ultima serie d'esperienze, fu il *grana* lodigiano (*parmigiano*) che consta di:

Umidità 31.24-31.37 per cento

Nella sostanza secca:

Sostanze azotate 61.02-61.38 per cento
Grassi 25,19-25,56 per cento
Ceneri 6.62-7 07 per cento

Risultati sperimentali.

In forma di tabelle esponiamo i risultati ottenuti nelle esperienze finora riferite.

Data	Razione					Feci				
	Sostanza secca	*Sostanze azotate*	*Sostanze grasse*	*Sostanze idrocarbonate*	*Ceneri*	*Sostanza secca*	*Sostanze azotate*	*Sostanze grasse*	*Sostanze idrocarbonate*	*Ceneri*
	gr.	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*
TABELLA I. — **Formaggio gorgonzola.**										
4 luglio 1901	395	70,17	64,25	251,87	8,71	12,57	4,43	2,68	3,02	2,45
5 » »	395	70,17	64,25	251,87	8,71	16,26	6,81	3,17	3,41	2,83
6 » »	395	70,17	64,25	251,87	8,71	17,03	4,69	3,56	5,89	2,92
TABELLA II. — **Formaggio caprino.**										
11 luglio 1901	395	70,37	57,79	254,44	12,40	25,25	7,56	5,85	5,45	6,40
12 » »	395	70,37	57,79	254,44	12,40	26,17	9,81	4,69	5,59	6,06
13 » »	395	70,37	57,79	254,44	12,40	36,03	10,18	5,86	11,84	8,66

Digitized by Google

Data	Razione					Feci				
	Sostanza secca	Sostanze azotate	Sostanze grasse	Sostanze idrocarbonate	Ceneri	Sostanza secca	Sostanze azotate	Sostanze grasse	Sostanze idrocarbonate	Ceneri
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
TABELLA III. — **Formaggio pecorino romano.**										
25 luglio 1901	395	73,56	51,86	256,41	13,17	30,58	9,81	4,71	8,80	7,26
26 » »	395	73,56	51,86	256,41	13,17	28,36	10,38	4,92	7,90	5,16
27 » »	395	73,56	51,86	256,41	13,17	19,69	7,75	3,60	4,83	4,01
TABELLA IV. — **Marzolina bufalina.**										
1 agosto 1901	395	66,76	61,74	258,41	8,09	21,47	6,33	4,28	8,03	2,81
2 » »	395	66,76	61,74	258,41	8,09	33,92	9,06	6,88	13,55	4,43
3 » »	395	66,76	61,74	258,41	8,09	25,07	7,25	6,01	8,13	3,68
TABELLA V. — **Provatura bufalina.**										
8 agosto 1901	395	68,08	59,23	261,89	5,80	16,68	6,81	3,74	2,47	3,66
9 » »	395	68,08	59,23	261,89	5,80	34,43	11,56	8,22	8,43	6,20
10 » »	395	68,08	59,23	261,89	5,80	16,80	5,66	3,39	4,25	3,54
TABELLA VI. — **Pecorino abruzzese.**										
15 agosto 1901	395	74,37	47,64	261,13	11,86	40,37	13,12	6,08	22,73	8,44
16 » »	395	74,37	47,64	261,13	11,86	34,78	12,25	5,27	11,96	5,30
17 » »	395	74,37	47,64	261,13	11,86	27,64	9,88	4,59	8,26	4,91
TABELLA VII. — **Caciocavallo**										
22 agosto 1901	395	70,06	54,18	259,87	10,89	13,95	4,87	2,18	3,17	3,73
23 » »	395	70,06	54,18	259,87	10,89	12,35	4,56	1,96	3,71	2,12
24 » »	395	70,06	54,18	259,87	10,89	21,56	7,62	4,30	3,20	6,44
TABELLA VIII — **Grana lodigiano (parmigiano).**										
27 agosto 1901	395	99,63	30,79	253,63	10,95	16,21	5,68	2,53	3,52	4,48
28 » »	395	99,63	30,79	253,63	10,95	37,60	14,06	3,71	9,24	10,59
29 » »	395	99,63	30,79	253,63	10,95	17,89	7,62	2,31	3,31	4,65

Digitized by Google

In base ai dati riportati nelle tabelle ci è stato possibile di farci un' idea comparata della assimilabilità dei vari formaggi sperimentati. Valutando per ciascun periodo sperimentale le medie della sostanza secca, delle sostanze azotate e grasse contenute nell'alimento, ingerito *pro die*, e quelle perdute per le feci, facilmente si possono calcolare le perdite percentuali medie. Meglio che le cifre assolute, un criterio esatto per valutare il grado di assimilazione di un dato alimento, ce lo dànno le cifre che trascriviamo nella tabella seguente:

TABELLA IX.

Assimilazione della sostanza secca, delle sostanze azotate e grasse.

(Media *pro die*).

Qualità del formaggio	*Per cento non assorbito della sostanza secca introdotta*	*Per cento non assorbito della sostanza azotata introdotta*	*Per cento non assorbito della sostanza grassa introdotta*
Gorgonzola	3,86	7,56	4,88
Formaggio caprino	7,38	13,04	9,17
Pecorino romano	6,63	12,63	8,50
Marzolina bufalina	6,78	11,21	9,23
Provatura bufalina	5,37	11,74	8,64
Pecorino abruzzese	8,77	15,60	11,14
Caciocavallo	4,05	5,68	5,20
Grana lodigiano (parmigiano).	6,02	9,10	9,25

Da questa tabella si rileva come, *coeteris paribus*, l'assimilabilità della sostanza secca *in toto* e delle sostanze azotate e grasse cambi col variare della qualità del formaggio.

Infatti, per rapporto alla sostanza secca, la perdita percentuale maggiore *pro die* si ha coi caci pecorino e caprino, il minimo col gorgonzola.

La stessa cosa si verifica per le perdite percentuali delle sostanze azotate e grasse.

Digitized by Google

Gli eteri solforici, che ci servirono come indice di valutazione dei processi putrefattivi intestinali, subirono una diminuzione in relazione alla qualità e al grado di maturazione del formaggio. E ciò si vede nella tabella seguente, in cui riportiamo i soli valori assoluti medi:

TABELLA X.

Eliminazione dell'etere solforico (Media *pro die*).

Qualità del formaggio	$H_2 SO_4$ *coniugato*
Gorgonzola	0,1156
Formaggio caprino.	0,1569
Pecorino romano	0,1608
Marzolina bufalina	0,1006
Provatura bufalina	0,0977
Pecorino abruzzese	0,1289
Caciocavallo	0,1132
Grana lodigiano (parmigiano).	0,1851

Riepilogando, dallo insieme delle ricerche ci è dato di trarre le seguenti conclusioni:

a) i formaggi più assimilabili sono quelli preparati col latte bovino;

b) le perdite percentuali per le feci, della sostanza secca e delle sostanze azotate e grasse, in media, sono rispettivamente di gr. 5,21; 9,08 e 7,44;

c) i meno assimilabili sono i formaggi manipolati con latte di pecora e di capra;

d) le perdite percentuali coi primi sono rispettivamente di gr. 7,70; 14,11 e 9,82; e di gr. 7,38; 13,04 e 9,17 per i secondi;

e) i processi putrefattivi enterici, durante l'ingestione dei vari formaggi, non subiscono notevole oscillazione, e d'ordinario si mantengono al di sotto dei limiti fisiologici;

f) l'$H_2 SO_4$ coniugato, eliminato per l'urine, da un massimo di gr. 0,1851 va ad un minimo di gr. 0,0977, in media *pro die*.

Digitized by Google

Digitized by Google

Dottori E. RIMINI ed A. BALDONI

AZIONE FISIOLOGICA DELLA PERNITROSOCANFORA

Digitized by Google

Digitized by Google

Dottori E. RIMINI ed A. BALDONI. — Azione fisiologica della pernitrosocanfora.

Alcuni anni or sono Angeli e Rimini (1), per azione dell'acido nitroso, oppure del nitrito d'amile, sopra l'ossima della canfora, ottennero un prodotto fusibile a 43° della formola $C_{10} H_{16} N_2 O_2$, rappresentabile dallo schema:

$$C_8 H_{14} < \begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CN_2 O_2 \end{matrix}$$

Questo prodotto non dà la reazione di Liebermann, è inattaccabile, a freddo, dagli acidi ed alcali diluiti. Per trattamento con acido solforico concentrato, a freddo, facilmente si decompone svolgendo del protossido d'azoto e dando origine ad un isomero della canfora.

Contemporaneamente il Tiemann (2), facendo passare l'acido nitroso in una soluzione eterea di canforossima, ottenne il nitrato di canforimmina $C_{10} H_{16} NH. HNO_3$ ed insieme un prodotto ben cristallizzato, fusibile a 43°, della composizione $C_{10} H_{16} N_2 O_2$ che ritenne formato per disidratazione del nitrato di canforimmina, a cui attribuì la costituzione seguente:

$$C_8 H_{14} < \begin{matrix} CH \\ || \\ C\text{-}NH. NO_2 \end{matrix}$$

denominandola canfenilnitrámmina.

(1) Angeli e Rimini. - *Azione dell'acido nitroso sopra alcune ossime della serie della canfora* (Nota I). - Gazzetta chimica ital., vol. XXV, parte I, p. 406, 1895.

(2) F. Tiemann. - *Ueber Campher.* - Berichte der Deut. Chem. Gesell., Bd. I, p. 1079, 1895.

Digitized by Google

Che questo prodotto non possa avere l'accennata struttura lo prova il fatto che non reagisce col diazometano. La pernitrosocanfora invece reagisce, facilmente, colle ammine e contemporaneamente sviluppa protossido d'azoto. In tal modo, come, or son due anni, ha trovato Rimini (3), impiegando la semicarbazide $NH_2 . NH . CO . NH_2$ si preparano agevolmente i semicarbazoni corrispondenti ai chetoni da cui i pernitroso composti derivano:

$$>C : N_2O_2 + H_2N . NH . CO . NH_2 = >C : N . NH . CO . NH_2 + N_2O + H_2O$$

Ed è anzi per questa via che fu possibile preparare il semicarbazone del fencone, ed ultimamente il Francesconi e l'Angelucci (4) hanno ottenuto il semicarbazone della santonina, che per via diretta finora non si era riusciti a preparare.

In continuazione allo studio, iniziato da uno di noi, sull'azione fisiologica degli isomeri della canfora e loro principali derivati (5) abbiamo intrapreso delle ricerche dirette a determinare il comportamento fisiologico della pernitrosocanfora.

Queste nostre ricerche si collegano altresì con quelle dello Zehner (6) il quale ha posto in evidenza che cambiano le proprietà biologiche della canfora per la sostituzione di NOH all'ossigeno chetonico contenutovi. Era quindi opportuno l'indagare se e come queste alla loro volta mutassero per la sostituzione, al carbonile dell'aggruppamento $C = N_2O_2$.

AZIONE GENERALE DELLA PERNITROSOCANFORA.

Per esperimentare l'azione fisiologica della pernitrosocanfora ci siamo serviti di animali a sangue freddo e di mammiferi, introducendo la sostanza per la via respiratoria, gastrica, sottocutanea e per quella delle sierose.

(3) E. Rimini. - *Nuove ricerche sul gruppo della canfora* (Nota II). - Gazzetta chim. ital., vol. XXX, parte I, p. 600.

(4) Francesconi e Angelucci. - *Pernitrososantonina e suoi derivati.* - Gazzetta chim. ital., vol. XXXI, parte II, p. 302.

(5) E. Rimini. - *Ricerche fisiologiche sugli isomeri della canfora e loro principali derivati.* - Bull. della R. Acc. med. di Roma, anno XXVI.

(6) W. Zehner. - *Ueber die Wirkung des Campheroxims* - Inaug. Dissert. Marburg 1892.

Digitized by Google

Delle numerose esperienze praticate togliamo dal protocollo solo le seguenti le quali chiaramente dimostrano il meccanismo d'azione della sostanza sperimentata.

Via respiratoria.

Esperienza I. - *7 febbraio.* — Alle ore 9,45 una rana esculenta (maschio), del peso di gr. 35, è collocata sotto una campana di vetro a respirare i vapori che si svolgono dai cristalli puri di pernitrosocanfora.

Ore 9,50. — I movimenti joidei sono più evidenti e gli occhi più del consueto sporgenti. L'animale è irrequieto.

Ore 10,50. — Non risponde prontamente agli stimoli.

Ore 11,25. — Perdurano i movimenti joidei, torpidi i movimenti generali, gli occhi meno sporgenti.

Ore 6,50. — Stato invariato.

Il giorno 8, poggiata sul dorso non riesce a rovesciarsi; poggiata sul ventre reagisce dopo ripetuti stimoli dolorifici.

Spiccando un salto cade sul dorso e rimane immobile. Agli stimoli elettrici vivamente reagisce, anche se collocata sul dorso.

La sera del 10 muore col cuore in leggera diastole.

Ripetuto l'esperimento sopra altre rane i risultati furono identici.

La sensibilità, saggiata colla intensità dei riflessi, va man mano scomparendo; gli stimoli elettrici sono più lungamente risentiti, ma anch'essi, per l'azione prolungata dei vapori di pernitrosocanfora riescono inefficaci.

Esperienza II. — Topo bianco, del peso di gr. 120, posto nelle identiche condizioni delle rane, tranne la mancanza di vivacità, nulla mostra d'importante: solo sembra sopito, ma al più lieve stimolo prontamente reagisce.

Via sottocutanea.

Nei topi e nelle cavie, l'iniezioni sottocute di gr. 0,2-gr.1,00 di pernitrosocanfora non dànno fenomeni apprezzabili, solo un abbattimento con dosi di circa gr. 1: nulla di carattereristico con dosi inferiori.

Se le dosi si portano a gr. 1,50, s'osservano fenomeni convulsivi che, incominciando dai muscoli masticatori, si propa-

Digitized by Google

gano agli arti anteriori e poi a tutto il corpo. L'andamento delle convulsioni è sempre il medesimo, l'animale emette grida, scatta, solleva le gambe posteriori, corre e poi al primo ostacolo cade per non più rialzarsi.

Esperienza III. — Topo bianco del peso di gr. 180.

Ore 8. — Si inietta sotto la cute gr. 1,50 di pernitrosocanfora in soluzione oleosa.

Ore 8,30. — L'animale batte i denti, si solleva sulle gambe posteriori; stimolato appena si muove. È dispnoico.

Ore 8,50. — Movimenti dei muscoli masticatori.

Ore 9,15. — Comincia un'accesso convulsivo, l'animale non si orienta corre e poi cade. La coda è sollevata in alto, inarcata sul dorso, la testa in leggero opistotono.

Ore 9,16. — Cessano le convulsioni e l'animale si rialza.

Ore 9,20. — Secondo accesso convulsivo, emissione d'orine e saliva. Grida e ruota su se stesso, cade e si risolleva.

Ore 10. — Le convulsioni si susseguono senza interruzione, e toccato vien preso da scosse cloniche più gravi. Le convulsioni si provocano anche producendo rumori.

Ore 11. — La respirazione è difficile.

Ore 11,25. — Dopo alcune respirazioni stertorose, l'animale muore. Messo allo scoperto il cuore si nota la ripienezza dei vasi venosi. Il ventricolo destro è ripieno di sangue fluido, il sinistro completamente vuoto.

Esperienza IV. — Cavia (femmina) del peso di gr. 400.

Ore 4,30. — Iniezione sottocute di gr. 2 di pernitrosocanfora in soluzione oleosa.

Ore 4,50. — L'animale emette grida, ma cammina bene.

Ore 4,54. — Comincia ad avere degli scatti, la respirazione è disponica.

Ore 6,27. — Primo accesso convulsivo, iniziatosi con corsa disorientata.

Ore 6,35. — È in preda a continue scosse cloniche. Se si produce del rumore si provoca un'accesso convulsivo di poca durata.

Ore 6,45. — Respirazione stertorosa.

Ore 6,50. — La cavia muore. Scoperto il cuore non pulsa; nel resto si hanno i medesimi fatti osservati nel topo.

Via delle sierose.

Per la via delle sierose i fenomeni sono più pronti che per via ipodemica. Di queste esperienze riportiamo le seguenti:

Digitized by Google

Esperienza V. — Rana esculenta (maschio) del peso di gr. 25.

Ore 9,37. — Iniezione, nel sacco linfatico dorsale, di gr. 0,04 di pernitrosocanfora in soluzione oleosa.

Ore 9,44. — Respirazione accelerata, occhi sporgenti, toccata salta con vivacità.

Ore 10. — È in buone condizioni, messa sul dorso si rovescia immediatamente.

Ore 10,15. — Salta ed è molto vivace, gli occhi meno sporgenti.

Ore 12. — Permane lo stesso stato.

Ore 1,10. — Cessano i movimenti joidei. La reazione agli stimoli tattili è tarda.

Ore 1,50. — Meccanicamente stimolata nelle regioni più sensibili non salta, poggiata sul dorso non si rovescia, pronta però è la reazione agli stimoli elettrici.

Ore 7,30. — Permane lo stato d'immobilità.

La mattina successiva è ancora in vita: la paralisi è completa, ma anche gli stimoli elettrici non sono più avvertiti. Messo il cuore allo scoperto, si notano delle rare contrazioni del miocardio (7-8 al minuto primo) con diastole incompleta. Poco dopo il cuore si arresta in semi-diastole.

Esperienza VI. — Rana esculenta (maschio) del peso di gr. 35.

Ore 9,38. — Iniezione nel sacco linfatico dorsale di gr. 0,06 di pernitrosocanfora in soluzione oleosa.

Ore 9,40. — Respirazione accelerata, il salto non è vivace come nello animale normale.

Ore 9,43. — Reagisce poco.

Ore 9,50. — Messa sul dorso si rovescia.

Ore 10. — Messa sul dorso non si rovescia, stimolata cammina, ma non salta.

Ore 11,15. — La paralisi aumenta.

Da questo momento l'animale gradatamente deperisce: la sera muore. Cuore in leggera diastole.

Nei topi le iniezioni peritoneali di gr. 0,02 non dànno effetti gravi, determinano solo un lieve torpore.

Esperienza VII. — Topo bianco (femmina) del peso di gr. 97.

Ore 12,21. — Iniezione peritoneale di gr. 0,033 di pernitrosocanfora in soluzione oleosa.

Ore 12,26. — Scosse convulsive.

Ore 12,26. — Primo accesso convulsivo, l'animale cade e poi si risolleva.

Digitized by Google

Ore 12,30. — Esagerazione dei riflessi: toccato scatta ed accenna ad entrare in convulsioni.

Ore 12,32. — Secondo accesso convulsivo, l'animale si rotola sull'asse longitudinale, e poi si rizza in piedi sulle gambe posteriori.

Ore 12,45. — Gli accessi convulsivi senza intervallo si susseguono: opistotono.

Ore 1. — Permane lo stato convulsivo, la coda s'inarca lungo la spina dorsale.

Ore 1,45. — Morte durante l'accesso convulsivo: cuore semidiastolico: grumi sanguigni nel ventricolo destro.

Esperienza VIII. — Topo bianco (femmina) di gr. 135.

Ore 12,49. — Iniezione peritoneale di gr. 0,10 di pernitrosocanfora in soluzione oleosa. Percettibilità immediata.

Ore 12,58. — Mancanza di orientazione.

Ore 12,60 — Primo accesso violento, grida.

Ore 1,5. — Toccato cade in preda ad un fortissimo accesso convulsivo. Gli accessi si susseguono fino alla morte.

Le cavie, trattate con iniezioni peritoneali di gr. 0,20 di pernitroso canfora, resistono all'avvelenamento, e solo presentano un generale sbalordimento, da cui, man mano, vanno rimettendosi. Le dosi di gr. 0.4-0,6 provocano sempre la morte.

Esperienza IX. — Cavia (femmina) del peso di gr. 300.

Ore 9,35. — Iniezione peritoneale di gr. 0,40 di pernitrosocanfora in in soluzione oleosa.

Ore 9,40. — Leggera irriquetezza.

Ore 9,43. — Primi fenomeni convulsivi dei muscoli masticatori, dibattimento dei denti, dispnea.

Ore 9,44. — L'animale cade sul fianco, toccato non reagisce.

Ore 9,48. — Cammina a scatti.

Ore 9,52. — Primo accesso convulsivo di breve durata.

Ore 9,57. — Secondo accesso convulsivo; dibattimento dei denti, opistotono.

Ore 9,58. — L'accesso convulsivo è più grave, l'animale corre a scatti, poi cade.

Ore 10,02. — Continua l'accesso, l'opistotono aumenta.

Ore 10,10. — L'accesso che non è mai cessato, si fa più grave.

Ore 10,22. — La cavia muore, rigidità pronta, collocata sulle quattro zampe, si regge.

Esperienza X. — Coniglio (maschio) del peso di gr. 675.

Digitized by Google

Ore 8,55. — Iniezione peritoneale di gr. 1,00 di pernitrosocanfora in soluzione oleosa.

Ore 9,10. — Primi fenomeni tossici.

Ore 9,17. — Primo accesso convulsivo, iniziatosi con movimenti incoordinati dei muscoli masticatori, che man mano si estendono a tutto il corpo.

Ore 9,30. — Secondo accesso convulsivo, forte opistotono, il coniglio cade sul fianco.

Ore 9,42. — Tendenza a ristabilirsi.

Ore 9,58. — Permane lo stato di stupore. Stimolato entra in convulsioni violentissime.

Ore 10,20. — I fenomeni convulsivi perdurano: la respirazione è difficile.

Ore 10,45. — Morte. Alla sezione s'osservano delle contrazioni fibrillari del cuore, insufficenti per vuotare il ventricolo ripieno.

L'esperienze più volte ripetute, hanno dato sempre gli identici risultati. Il metodo d'applicazione del farmaco non cambia i fatti osservati, solo ne varia il tempo della comparsa.

Le piccole dosi dànno una eccitazione breve, ma più duratura delle grandi, di cui i fenomeni paralitici nelle rane e convulsivi nei mammiferi, s'osservano quasi subito dopo la somministrazione della sostanza. L'azione energica sul sistema neuromuscolare è, presso a poco, quella della canfora, paralizzante o convulsivante, a secondo gli animali.

Per determinare quale parte fosse maggiormente lesa, abbiamo eseguito una serie di ricerche dirette a chiarire il meccanismo d'azione della pernitrosocanfora.

Le rane, preparate alla Bernard, hanno dimostrato che la conducibilità elettrica permane tanto nella parte avvelenata quanto nella non avvelenata. L'azione curarica della canfora nel pernitrosoderivato resta alquanto modificata. Uno stato d'ipoeccitabilità s'osserva nella parte avvelenata, tanto se eccitiamo il nervo quanto il muscolo: quindi la placca eccitomotrice e la sostanza muscolare rimangono influenzate dal farmaco entrato nel torrente circolatorio.

I fenomeni paralizzanti si svolgono grado a grado, come si può desumere dall'esperienza che riportiamo.

Per queste ricerche, nelle rane si sezionava trasversalmente il midollo allungato e si distruggeva l'encefalo, lasciando integro il midollo spinale, perciò eliminati i centri volitivi rimanevano i soli riflessi.

Digitized by Google

Esperienza XI. — Rana esculenta (femmina) di gr. 20.

Ore 9. — A mezzo della slitta del Du Bois-Reymond saggiamo la reazione elettrica coll'intensità dei riflessi. La corrente è generata da due pile Daniell ed una chiave serve per ottenere a volontà la corrente di chiusura o d'apertura. Coi rocchetti alla distanza di 11 centimetri s'ottiene una reazione pronta.

Ore 9,5. — Nel sacco linfatico dorsale facciamo una iniezione di gr. 0,04 di pernitrosocanfora in soluzione oleosa.

Ore 10. — Alla distanza di 11 centimetri dei rocchetti non reagisce, bisogna avvicinarli a 9 centimetri.

Ore 11. — Occorre uno stimolo prolungato perchè s'abbia la reazione, quando i due rocchetti sono alla distanza di cm. 8.

Ore 12,30. — Alla distanza di 6 centimetri reagisce ancora.

Ore 2 pom. — Per avere una reazione vivace bisogna avvicinare i rocchetti alla distanza di cm. 4.

Ore 4 pom. — Manca ogni reazione anche a rocchetti chiusi.

Se si prendono i tracciati miografici, si vede che la curva di contrazione va man mano decrescendo, tanto eccitando il nervo quanto il muscolo. Quindi l'attività riflessa del midollo spinale, e la sua azione tonificante, dapprima esagerata, stato di breve eccitazione, diminuiscono e restano finalmente abolite per la somministrazione di una dose letale di pernitrosocanfora.

Nè è a credere che la porzione afferente dell'arco diastaltico sia lesa. Infatti, avendo constatato che nelle rane preparate alla Bernard l'eccitazione riflessa nella parte avvelenata e nella non avvelenata s'avvera quasi nello stesso tempo, rimane esclusa qualunque paralisi dei nervi afferenti.

Si potrebbe pensare che tali nervi vengano affetti nel decorso dell'avvelenamento, ma ciò è reso poco probabile dal fatto che la sensibilità si conserva, come nell'animale normale, anzi alquanto esagerata. Questa ipereccitabilità permane per un tempo più o meno lungo, durante il quale l'animale, stimolato, reagisce con scosse fibrillari. Quindi è presumibile che nell'avvelenamento e nella paralisi provocata dalla pernitrosocanfora rimangono illesi i nervi afferenti ed i cordoni sensitivi. È la porzione efferente dell'arco che rimane lesa, e ciò tanto è vero che, al più piccolo tocco dell'animale, s'osservano le scosse fibrillari. In tal caso all'eccitazione sensitiva succede una scarica nervosa motoria, la

Digitized by Google

quale, incontrando per via ostacoli, non giunge integra a provocare l'effetto normale fisiologico, ma viene smorzata fino ad essere abolita.

L'azione della pernitrosocanfora si esplica principalmente sul midollo spinale e vari sono i fattori che conducono a questa conclusione.

Primo, il modo di insorgere dei fenomeni tossici.

Difatti, nelle rane, non sempre s'ottiene, come primo effetto, uno stadio d' ipoeccitabilità, anzi, se le dosi sono piccole (gr. 0,02), precede uno stato di rigidità muscolare, che permane per più tempo. È uno stato tetanico provocato ad ogni tocco dell'animale. Questo probabilmente è il risultato diretto dell'esagerazione dell'eccitabilità del midollo e della sua azione tonificante sul muscolo, poichè le rane di controllo, cui avanti la somministrazione del farmaco, era stato distrutto il midollo, non mostrarono lo stato d' ipereccitabilità.

Secondo, la mancanza della conduzione laterale. Eccitando un nervo od un muscolo di un arto posteriore, avvelenato o no, non si ha alcun movimento nell'altro arto. Infine la mancanza di movimenti per l'applicazione diretta della corrente sul midollo spinale.

Invece nei mammiferi non si ha un tipo d'avvelenamento paralizzante, bensì convulsivante e ciò vieppiù conferma che l'eccitazione si porta direttamente sul midollo spinale generando uno stato di movimenti clonici, molto somiglianti alle convulsioni tetaniche.

Azione sul cuore.

Non meno importante era indagare l' influenza della pernitrosocanfora sul cuore.

Ad alcune rane, previa distruzione del cervello, si scopriva il cuore e s' iniettava il prodotto ipodermicamente o s' instillava sul cuore stesso. Altre rane, similmente preparate e trattate con soluzione fisiologica di cloruro sodico, servivano di controllo.

Nelle seguenti tabelle sono riportati alcuni dati relativi alle ricerche.

Digitized by Google

Esperienza XII.

TABELLA I. — Rane *A*, *B*, *C*, del peso di gr. 87.

Ore	Numero delle pulsazioni al minuto primo			Osservazioni
	A	*B*	*C*	
9 —	56	56	67	Si mette il cuore allo scoperto.
9,30	56	56	68	
9,32	—	—	—	Instillazione di 3 gocce di soluzione 20 per cento sulla rana *A*.
9,33	48	54	50	Instillazione di 4 gocce di soluzione 20 per cento sulla rana *B*.
9,35	48	48	45	Instillazione di 5 gocce di soluzione 20 per cento sulla rana *C*.
9,40	44	46	38	
9,45	42	42	38	
9,50	42	40	34	
10 —	42	40	36	
10,10	40	40	30	
10,30	38	36	27	
10,50	35	33	25	
11,20	34	28	25	
11,40	34	29	22	Le contrazioni si fanno sempre più rare.

Digitized by Google

Esperienza XIII.

TABELLA II. — Rane *D*, *E*, *F*, del peso di gr. 35.

Ore	*Numero delle pulsazioni al minuto primo*			*Osservazioni*
	D	*E*	*F*	
8,30	52	64	52	Si mette il cuore allo scoperto.
9 —	52	62	54	
9,2	—	—	—	Iniezione nel sacco linfatico dorsale di gr. 0,04 di soluzione nella rana *D*.
9,6	47	56	44	Iniezione nel sacco linfatico dorsale di gr. 0,07 di soluzione nella rana *E*.
9,12	48	56	44	Iniezione nel sacco linfatico dorsale di gr. 0,10 di soluzione nella rana *F*.
9,35	42	50	45	
9,55	45	48	42	
10,15	44	38	38	
10,35	45	42	35	
11 —	43	40	31	
11,15	45	36	32	
11,40	42	40	26	
12 —	42	34	25	Si sospende l'osservazione.

I risultati non cambiano se la sostanza viene somministrata per bocca: s'ottiene sempre la diminuzione dei battiti cardiaci. Questa diminuzione è connessa con una diastole prolungata, la quale non giunge a completarsi: la sistole si fa più valida, la pausa rimane inalterata.

Nell' intossicazione simultanea colla pernitrosocanfora e solfato neutro d'atropina, in soluzione al 2,5 $^0/_0$, non si è notato alcun acceleramento, come risulta dall'esperienza che riportiamo.

Digitized by Google

Esperienza XIV.

TABELLA III. — Rane esculente *A*, *B*, del peso di gr 38.

Ore	*Numero delle pulsazioni al minuto*		*Osservazioni*
	A	*B*	
4,40	64	58	Si mette il cuore allo scoperto.
5,4	63	58	
5,5	—	—	S'inietta nel sacco linfatico gr. 0,10 di pernitroso canfora.
5,18	48	47	
5,25	50	45	
5,50	39	26	
6 —	—	—	S'instilla sul cuore una goccia di atropina in soluzione 2,5 per cento.
6,5	42	24	
6,12	35	28	
6,25	32	24	
6,55	32	22	
7,35	28	16	Si sospende l'esperienza.

L'atropina non modifica l'azione che la pernitrosocanfora esplica sul cuore. La diminuzione dei battiti cardiaci s'ottiene nello stesso modo e la diastole rimane sempre prolungata.

Un cuore arrestato per apomorfina non si ridesta più colle iniezioni od instillazioni di pernitrosocanfora.

Nessuna modificazione il farmaco provoca nel sangue circolante, come in quello conservato *in vitro*.

Azione sulla pressione.

A tale scopo sono stati utilizzati i cani dei quali, previa tracheotomia, curarizzazione e respirazione artificiale, una carotide si poneva in congiunzione con un manometro che ne registrava le oscillazioni su di un apparecchio scrivente.

Digitized by Google

Esperienza XV.

TABELLA IV. — Cane del peso di Kg. 6,350.

Ore	*Pressione arteriosa in mm. di Hg.*	*Pulsazioni al minuto*	*Osservazioni*
10,25	110	109	
10,26	—	—	Iniezione sottocute di gr. 0,20 di pernitrosocanfora.
10,36	110	90	
10,46	140	82	
10,56	112	76	
11,11	114	86	
11,26	112	84	
11,40	110	82	
11,55	110	86	

Esperienza XVI.

TABELLA V. — Cane del peso di Kg. 8,780.

Ore	*Pressione arteriosa in mm. di Hg.*	*Pulsazioni al minuto*	*Osservazioni*
16,52	175	110	
16,59	—	—	Iniezione sottocute di gr. 0,40 di pernitrosocanfora.
17,1	180	100	
17,6	178	100	
17,11	178	99	
17,16	176	96	
17,26	177	94	
17,36	175	98	
17,46	176	96	

Digitized by Google

Quest'esperienze mostrano che la pernitrosocanfora non ha azione spiccata sulla pressione, mentre il polso risente l'influenza del farmaco, ottenendosi una costante diminuzione di circa 20 pulsazioni al minuto.

Probabilmente, le fibre muscolari cardiache, per azione della sostanza, si trovano in uno stato tonico permanente, che mentre impedisce il soverchio riempimento della cavità ventricolare, produce il massimo vuotamento.

Quindi la pressione, quantunque il polso sia abbastanza modificato, pur tuttavia di poco varia. Sembra che, immediatamente dopo l'iniezione, accenni ad una piccola elevazione, ma molta passeggera: mai si scende al disotto della pressione normale.

Sarebbe stato interessante conoscere se la sostanza agisse sulle arteriole, ma è ben noto quanto sia problematica la soluzione di tale quesito, quando l'esperimentatore si limita ad osservare, attraverso ad una lente, il dilatarsi o il restringersi dei capillari sanguigni di un organo.

Dei risultati più attendibili si sarebbero potuti ottenere colla circolazione artificiale attraverso gli organi, determinando la quantità di liquido che fluisce in un dato periodo di tempo, o meglio ancora determinando coll'oncometro del Roy la variazione di volume del rene. Ma la natura della sostanza non ci ha permesso queste ricerche.

Dalle fatte esperienze però ci è lecito trarre le conclusioni seguenti:

a) La pernitrosocanfora, in qualsivoglia modo venga somministrata, negli animali a sangue freddo, determina sempre la paralisi. Questa allorquando le dosi son piccole è preceduta da un periodo di aumentata eccitabilità e di esagerati riflessi, mentre alle dosi forti succede subito lo stato paralitico.

b) Negli animali a sangue caldo, provoca uno stato convulsivo, scosse che cominciano dai muscoli masticatori e si propagano al resto del corpo: la morte s'avvera sempre in un accesso convulsivo.

c) I fenomeni paralitici e convulsivi hanno prevalente origine spinale: negli animali omotermi s'esagera l'azione tonificante del midollo, mentre negli eterotermi rimane abolita.

Digitized by Google

d) La pernitrosocanfora agisce sul cuore determinando una diminuzione delle contrazioni: si prolunga la diastole, che giammai è completa.

e) L'arresto del cuore è quasi sempre in leggera diastole, talvolta s'arresta in sistole, ma mai in vera diastole.

f) L'arresto della respirazione precede quello del cuore.

g) La pressione non varia quantunque diminuiscano i battiti cardiaci.

h) La pernitrosocanfora, *in vitro*, non produce alterazioni del sangue, nemmeno con un lungo contatto. Essa non agisce sul sangue circolante, tanto nello avvelenamento acuto che nel cronico.

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. F DE MARCHIS

L'URINA NELLA COREA DEL SYDENHAM

Digitized by Google

Digitized by Google

L'urina nella corea del Sydenham

Le incomplete conoscenze sulla composizione dell'urina nella corea del Sydenham, m'hanno indotto a tornare sull'argomento. A tale scopo ho eseguito un esame sistematico dell'urina di due pazienti, presentatesi nell'ospedale di S. Giovanni in Laterano, nella sezione medica del prof. Torti.

Già da lungo tempo le indagini intraprese da Bence-Jones (1), S. Tommasi (2), Barnes (3), C. H. Jones (4), De Renzi (5), Eichhorst (6), dimostrarono che, durante la corea, havvi aumento nell'eliminazione d'urea. Al contrario dalle ricerche del Leube e Penzold (7) e del Seifert (8) risultò che la quantità d'urea, escreta durante la corea, è la stessa che si elimina dopo la guarigione.

Tale disarmonia di risultati non deve meravigliare, giacchè varie circostanze, la maggiore o minore gravità della ma-

(1) BENCE-IONES. - *Med. chir. Transactions.* Bd. 34, p. 277, 1851.

(2) S. TOMMASI. - Sommario clinico, il Morgagni, 1864.

(3) BARNES. - Transact. of the obstet. Society, p. 147. I.-B. Bd. 2, pagina 597,1869.

(4) C. H. IONES. - *Some analyses of the urine in cases of chorea.* Med. Times and Gaz. London. Vol. I, p. 140, febr. 1875.

(5) DE RENZI. - *Studî sulla corea (Patogenesi e cura).* Ann. un. di Med. e Chir. Anno LXVII, vol. 257, p. 134, 1881.

(6) EICHHORST. - *Ballo di S. Vito. Chorea minor.* Trattato di patologia e terapia speciale medica. Vol. III, p. 634, Milano 1898.

(7) LEUBE e PENZOLDT. - Klin. berichte von der medic. abtheilung des landeskrankenhauses zu Iena. p. 73, 1875.

(8) SEIFERT. - *Beitrag zur pathologie und therapie der chorea minor.* Deutsch. Archiv für Klin. Medic. Bd. XX, p. 331, 1877.

Digitized by Google

lattia, la quantità e qualità del vitto, e forse anche le cause a cui la corea ne' diversi casi è collegata, esercitano la loro influenza sulla eliminazione dell'urea.

Quanto agli altri componenti dell'urina, nella letteratura si trovano pochi dati.

Tait (9) e Seifert (10) notarono una diminuzione nell'eliminazione de' cloruri, la quale non fu confermata dal De Casseres (11).

La quantità de' fosfati, secondo C. H. Jones (12) sarebbe aumentata; diminuita invece per le ricerche del De Casseres (13); considerevolmente diminuita, in rapporto ai componenti azotati, come ha dimostrato Eulemburg (14). De Renzi (15) ed Eichhorst (16), li trovarono immutati.

Stiebel e Veghelm (17), De Casseres (18), osservarono la mancanza de' sali di calcio.

L'eliminazione dell'acido solforico, come notarono Eichhorst (19) e De Casseres (20), sarebbe invariata.

L'esperienze di Herter e Brown (21) hanno provato che l'eliminazione dell'acido urico aumenta nella corea del Sydenham.

Infine nell'urina de' coreici raramente si trovarono de' componenti anormali. Leube (22) rinvenne dell'albumina, che scom-

(9) L. Tait. - Dublin quat Iournal. I.-B. Bd. 2, p. 38, 1868.

(10) Seifert. - Loc. cit. (vedi nota 8).

(11) De Casseres. - Citato dall'Eichhorst (vedi nota 6).

(12) C. H. Iones. - Loc. cit. (vedi nota 4).

(13) De Casseres. - Loc. cit. (vedi nota 11).

(14) Eulemburg. - *Chorea*. Real-Encyclopädie d. gesammten heilkunde. Traduz. italiana. Vol. III, p. 992, 1885.

(15) De Renzi. - Loc. cit. (vedi nota 5).

(16) Eichhorst. - Loc. cit. (vedi nota 6).

(17) Stiebel e Veghelm. - Citati dallo Ziemssen: Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. Bd. XII, p. 460, Leipzig 1877.

(18) De Casseres. - Loc. cit. (vedi nota 11).

(19) Eichhorst. - Loc. cit. (vedi nota 6).

(20) De Casseres. - Loc. cit. (vedi nota 11).

(21) Herter e Brown. - Citati da L. Giuffré: *Corea del Sydenham*. Trattato italiano di patologia e terapia medica diretto da E. Maragliano. Vol. II, parte V, p. 312.

(22) Salkowski e Le. - Dubeie Lehre vom Harn. p. 512. Berlin 1882.

Digitized by Google

parve col migliorare dell'ammalato: in un caso l'inferma, all'entrare nella clinica, non era albuminurica, ma vi addivenne poi per una settimana; con la guarigione tornò allo stato normale.

Russel (23) e Patella (24) del pari trovarono un'albuminuria transitoria. E Thomas (25) riferisce che, oltre l'albumina, in un caso, l'urina conteneva dei cilindri ialini con detrito epiteliale ed epiteli, cose tutte che scomparvero con il dileguarsi dei sintomi coreici.

Un caso d'albuminuria intermittente, in un giovane coreico, venne anche osservato dal Bouchard (26); nell'urina della sera riscontrò dell'albumina nella proporzione di gr. 0,30-0,60-0,90, mentre il mattino mancava del tutto od esisteva in dosi minime. Ciò può essere forse in relazione de' movimenti coreici che cessano durante il sonno; infatti, causa l'insonnia, l'ammalato avendo una notte vegliato, l'urina del mattino conteneva una notevole quantità d'albumina.

Eccettuato il caso del Tait, (27) gli altri autori non hanno trovato zucchero nella urina de' coreici. Solo De Renzi (28) riscontrò tracce di glucosio, e tracce dubbie di esso in un caso di emicorea idiopatica e preemiplegica.

Garrod (29) frequentemente trovò uroematoporfirina.

Concetti (30), in due bambini coreici, sopra otto analisi, quattro volte non trovò indicano, tre volte ne constatò delle

(23) Russel. - *A case of unilateral chorea with organic cerebral hemianaesthesia and crossed amblyopia; albuminuria.* Med. Times and Gaz. London. Vol. II, p. 305, 15 sett. 1877.

(24) Patella. - Citato da L. Giuffrè (vedi nota 21).

(25) Thomas M. - *Ein fall von choreanephritis.* Deutsche medicinische wochenschrift. N. 29, 1892.

(26) Bouchard. - Riferito dallo Charrin. La Riforma medica. Vol. II, p. 538, 1893.

(27) L. Tait. - Loc. cit. (vedi nota 9).

(28) De Renzi. - Loc. cit. (vedi nota 5).

(29) Garrod A. E. - *Presence of uro-haematoporphyrin in the urine in chorea and articular rheumatism.* Lancet. 9 april, p. 793, 1892.

Id. - Referat in Mendel's neurol. centalbl. XI, p. 614.

(30) Concetti. - *Ricerche sulla indicanuria nelle malattie infantili.* La Pediatria, N. 1-2, Napoli 1898.

Digitized by Google

tracce ed una volta poco: Eyvin Wang (31) riscontrò mg. 4,3-9,8 d'indaco *pro die*. Quindi non si può parlare d'aumento patologico dell'indicano.

Il Fornaca (32), in un caso di corea grave con rilevanti disordini psichici e motori, rilevò la presenza nell'urina dello stafilococco citreo, e, nel liquido cerebro-spinale, estratto con la puntura lombare, rinvenne lo stesso batterio. Di poi, in un altro caso di corea, in corso di erisipela, dall'urina, estratta asettica mediante il catetere, oltre che dal liquido rachideo e dal sangue preso da una vena brachiale, coltivò lo streptococco, microrganismo trovato, come reperto d'indagine anatomica, in casi di corea.

Dallo assieme dei fatti riferiti risulta che non si hanno dei dati esatti sulle modificazioni che subisce l'urina nella corea del Sydenham. Ed è perciò che a colmare questa lacuna, intrapresi le ricerche sull'urina delle due inferme, di cui brevemente riferisco la storia.

Primo caso. — P. I., di anni 14. Non ha precedenti morbosi ereditari e individuali notevoli. Non è ancora mestruata. Nel luglio 1901, in seguito a spavento, fu colta da movimenti disordinati, aritmici, rapidi, che, limitati dapprima ai muscoli dell'arto superiore destro, ben presto si diffusero all'inferiore, e poi a quelli degli arti di sinistra, della faccia, del collo, del tronco, da impedirle qualsiasi lavoro. Nel sonno cessava l'agitazione.

Il 19 agosto 1901 ricoverava nell'Ospedale ove, tranne i disturbi nella sfera motoria, non si riscontrarono alterazioni a carico della sensibilità e degli organi interni.

Il 17 novembre 1901, completamente guarita, l'inferma lasciò l'Ospedale.

Secondo caso. — M. B., di anni 18. Nulla di notevole negli antecedenti familiari. Mestruata a 14 anni, le mestruazioni seguirono regolarmente. Fu ricoverata nell'Ospedale dal 18 giugno all'11 agosto 1901 per reumatismo articolare acuto: il 27 agosto vi rientrava, presentando movimenti coreici diffusi in tutti i muscoli del corpo. Erano risparmiati quelli degli occhi, della lingua, della masticazione e della deglutizione,

(31) Eyvin Wang. - Om Indicanuri. p. 115. Christiania 1900.

(32) L. Fornaca. - *Su di una forma di corea in corso di erisipela.* Giornale della R. Accad. Medic. di Torino. p. 172, marzo 1901.

Digitized by Google

nonchè quelli della fonazione e dell'articolazione del linguaggio. L'inferma dormiva poco, e durante il sonno i muscoli erano in completo riposo. Nulla di abnorme nella sfera sensitiva, negli organi toracici e addominali. I movimenti coreici gradatamente scomparvero, e l'inferma uscì dall'Ospedale il 16 ottobre 1901.

Le indagini per ciascun soggetto vennero divise in due periodi, ciascuno di sei giorni.

La prima serie di ricerche venne eseguita durante l'acme della malattia, in cui i movimenti coreici si mantennero pressochè immutati; la seconda serie, dopo la guarigione.

In tutta la durata delle ricerche, restò costante la quantità e qualità degli alimenti.

La razione giornaliera fu la seguente:

Latte	cc.	1000
Uova (n. 4)	gr.	200
Burro	»	75
Pasta	»	100
Pane	»	100

E la quantità de' componenti alimentari contenutivi erano:

Sostanze albuminose	gr.	77,71
» grasse	»	110,70
» idrocarbonate	»	193,81

a cui corrispondono *in toto* calorie 2140,69.

In ogni periodo di ricerca, venne diligentemente raccolta l'urina costantemente priva di componenti anormali. Di essa venne determinata la quantità giornaliera, la densità ed il grado di acidità totale. A quest'ultimo scopo seguii il metodo acidimetrico ordinario, usando una soluzione decinormale di soda.

Nelle seguenti tabelle trascrivo i dati ottenuti:

Digitized by Google

TABELLA I. — **Urina giornaliera dell' inferma P. I.**

Periodi e date	*Quantità* c. c.	*Densità*	*Acidità totale in acido ossalico* gr.
PRIMO PERIODO			
26 agosto 1901	800	1023	3,160
27 » »	1100	1028	2,912
28 » »	800	1025	2,732
29 » »	900	1024	3,201
30 » »	900	1024	3,092
31 » »	1000	1023	3,102
SECONDO PERIODO			
1 novembre 1901	2200	1013	1,620
2 » »	1800	1015	2,128
3 » »	2100	1014	1,640
4 » »	2100	1015	1,417
5 » »	2200	1014	1,492
6 » »	2175	1014	1,535

TABELLA II. — **Urina giornaliera dell' inferma M. B.**

PRIMO PERIODO			
30 agosto 1901	1050	1021	3,492
31 » »	970	1022	3,167
1 settembre 1901	1010	1020	3,102
2 » »	990	1023	3,274
3 » »	1100	1023	2,912
4 » »	1025	1020	3,092
SECONDO PERIODO			
1 ottobre 1901	1800	1015	1,469
2 » »	1750	1016	1,700
3 » »	1900	1016	1,832
4 » »	1850	1014	1,915
5 » »	1970	1014	2,064
6 » »	1930	1015	1,727

Dall'esame di queste cifre chiaro appare che durante la corea la quantità giornaliera dell'urina diminuisce e il peso specifico relativamente s'innalza. Del pari aumenta il grado di acidità totale. Ciò pienamente concorda con le ricerche di

Digitized by Google

Klüpfel (33), Ringstedt (34) e Vicarelli (35), i quali hanno dimostrato che in condizioni fisiologiche l'acidità totale dell'urina s'eleva in seguito ad esagerata attività muscolare, come constatò il prof. Colasanti (36) nei soldati dopo faticose marcie.

Nella stessa urina, con i soliti metodi analitici di Kjeldahl-Argutinsky, Regnard, Salkowski, dosai giornalmente l'azoto totale, l'urea, l'acido urico.

Nelle tabelle III e IV sono riportati i risultati analitici ottenuti, e, nel tracciato grafico, sono rappresentate le oscillazioni dei prodotti di metamorfosi regressiva, riferentisi alla prima inferma :

TABELLA III. — **Urina giornaliera dell' inferma P. I.**

Periodi e date	*Quantità* c. c.	*Azoto totale* gr.	*Urea* gr.	*Acido urico* gr.	*Azoto urico* gr.	*Azoto non urico* gr.	*Percentuale dell'azoto non urico ad azoto totale*
PRIMO PERIODO							
26 agosto 1901 . . .	800	10,23	15,89	0,670	7,41	2,82	27,56
27 » »	1100	11,01	20,20	0,681	9,42	1,59	14,44
28 » »	800	10,31	16,87	0,608	7,87	2,44	23,66
29 » »	900	10,33	13,98	0,690	8,85	1,48	14,32
30 » »	900	10,39	16,75	0,649	7,81	2,58	24,83
31 » »	1000	10,07	17,74	0,610	8,27	1,80	17,87
SECONDO PERIODO							
1 novembre 1901 . .	2200	10,06	18,54	0,437	8,65	1,41	14,01
2 » » . .	1800	9,97	18,40	0,408	8,58	1,39	13,94
3 » » . .	2100	10,01	18,65	0,399	8,70	1,31	13,08
4 » » . .	2100	11,11	20,51	0,452	9,57	1,54	13,86
5 » » . .	2200	10,80	19,74	0,397	9,21	1,59	14,72
6 » » . .	2175	10,40	19,06	0,433	8,89	1,51	14,51

(33) KLÜPFEL R. - *Ueber die acidität des harns* - in Hoppe Seyler : Medicin. chemis. unters., Heft 3, p. 412, 1868.

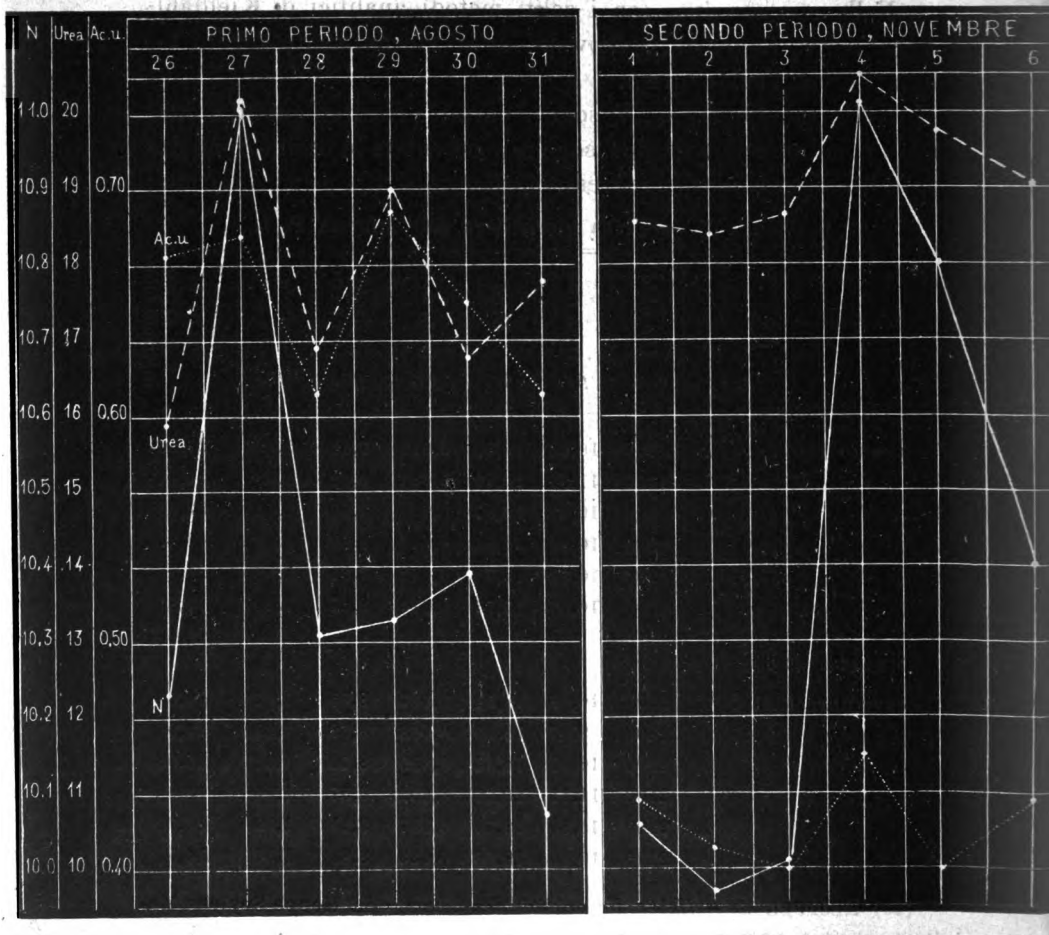
(34) RINGSTEDT O. T. - *Studier öfver aciditäten i menniskans urin under fysiologiska och patologiska förhallanden.* Hygiea 15, Stockholm, 1890.

(35) VICARELLI. - *L'acidità delle urine e l'acido paralattico dopo la fatica del parto.* Ann. di Chim. e di Farmacol. Serie 4ª. Vol. XIX, p. 129, Bologna 1894.

(36) COLASANTI e MOSCATELLI. - *L'acido paralattico nell'urina dei soldati dopo le marcie di resistenza.* Bull. R. Acc. Med. di Roma. Anno XIII. Fascic. VIII, p. 482, 1887.

Digitized by Google

Rappresentazione grafica dell'azoto totale, urea ed acido urico giornalmente eliminati per l'orina dell' inferma P. I.



Digitized by Google

TABELLA IV. — **Urina giornaliera dell' inferma M. B.**

Periodi e date	*Quantità* c. c.	*Azoto totale* gr.	*Urea* gr.	*Acido urico* gr.	*Azoto ureico* gr.	*Azoto non ureico* gr.	*Percentuale dell'azoto non ureico ad azoto totale*
PRIMO PERIODO							
30 agosto 1901 . . .	1050	10,51	17,55	0,637	8,19	2,32	22,07
31 » » . . .	970	10,63	18,10	0,599	8,44	2,19	20,60
1 settembre 1901 . .	1010	10,48	19,15	0,609	8,93	1,55	14,79
2 » » . .	990	11,10	20,15	0,652	9,40	1,70	15,31
3 » » . .	1100	10,41	17,90	0,649	8,35	2,06	19,78
4 » » . .	1025	10,49	18,05	0,623	8,42	2,07	19,73
SECONDO PERIODO							
1 ottobre 1901 . . .	1800	10,45	19,08	0,389	8,90	1,55	14,83
2 » » . . .	1750	10,55	19,25	0,377	8,98	1,57	14,88
3 » » . . .	1900	10,45	18,94	0,416	8,83	1,62	15,50
4 » » . .	1850	10,58	19,10	0,418	8,91	1,67	15,78
5 » » . . .	1970	10,57	18,77	0,395	8,75	1,82	17,21
6 » » . .	1930	10,65	20,04	0,421	9,35	1,30	12,20

Confrontando la quantità dell'azoto totale emesso dalle due inferme nel periodo di malattia con quello del periodo di guarigione, si vede che non varia in misura notevole. Ciò armonizza col risultato delle ricerche di Bischoff e Voit (37) e di quelle successive e più numerose di Voit (38), Pettenkofer e Voit (39), Schenk (40), le quali dimostrano che, tanto nell'uomo

(37) BISCHOFF e VOIT. - *Die gesetze der ernährung des fleischfressers.* p. 97, Leipzig 1860.

(38) VOIT. - *Untersuchungen über den einfluss des kochsalzes, des kaffees und der muskelbewegung auf den stoffwechsel.* München 1860.

ID. - *Untersuchungen über die ausscheidungswege der stickstoffhaltigen zersetzungsprodukte aus dem thierischen organismus.* Zeitschrift für Biologie. Bd. II, p. 6 e p. 189, München 1866.

(39) PETTENKOFER e VOIT. - *Untersuchungen über den stoffverbrauch des normalen menschen.* Zeitschrift für Biologie. Bd. II, p. 459, 1866.

(40) SCHENK. - *Ueber den einfluss der muskelarbeit auf die eiweisszersetzung im menschlichen organismus.* Archiv für exper. Pathol. u. Pharm. Bd. II, p. 21, 1874.

Digitized by Google

che nel cane, per effetto del lavoro muscolare, la quantità dell'azoto dell'urina, rispetto ai giorni di riposo, sensibilmente non aumenta. Nel periodo di malattia però si nota un'alterazione nel rapporto tra azoto ureico e non ureico, caratterizzata dall'aumento del secondo rispetto al primo. L'azoto non ureico, nel periodo di malattia, fu, in media, nel primo caso il 20,44 %, nel secondo il 18,71 % dell'azoto totale, e, un giorno, in una delle inferme s'elevò fino al 27,56 %: nel periodo di guarigione la percentuale si ridusse nel primo caso a 14,02 e nel secondo a 15,06, per modo che l'azoto ureico si trovò aumentato, e, siccome l'azoto totale non subì variazione, così si ebbe anche un aumento nell'eliminazione giornaliera dell'urea relativamente al periodo di malattia.

Per ciò che riguarda l'eliminazione quantitativa giornaliera dell'acido urico, le nostre indagini dimostrano ch'essa è aumentata nel periodo di malattia. Ciò collima col fatto constatato dal Ranke (41) in condizioni fisiologiche, e cioè, che a causa del lavoro muscolare esagerato aumenta l'eliminazione del detto acido.

L'aumento dell'azoto dell'acido ureico rappresenta, in media, nella prima inferma circa $^1/_{10}$, e nella seconda circa $^1/_5$ dell'aumento da noi constatato dell'azoto non ureico.

Oltre ai giornalieri prodotti azotati, studiai l'eliminazione de' cloruri, dell'acido fosforico, dell'acido solforico totale e dell'acido solforico combinato con le sostanze aromatiche.

Il cloro fu determinato col metodo del Volhard; l'acido fosforico, calcolato in $P^2 O^5$, con una soluzione titolata di acetato d'uranio; l'acido solforico totale fu dosato col processo del Salkowski, il coniugato con quello del Baumann-Salkowski. I dati relativi sono trascritti nelle seguenti tabelle, e graficamente riprodotti quelli che si riferiscono alla prima inferma:

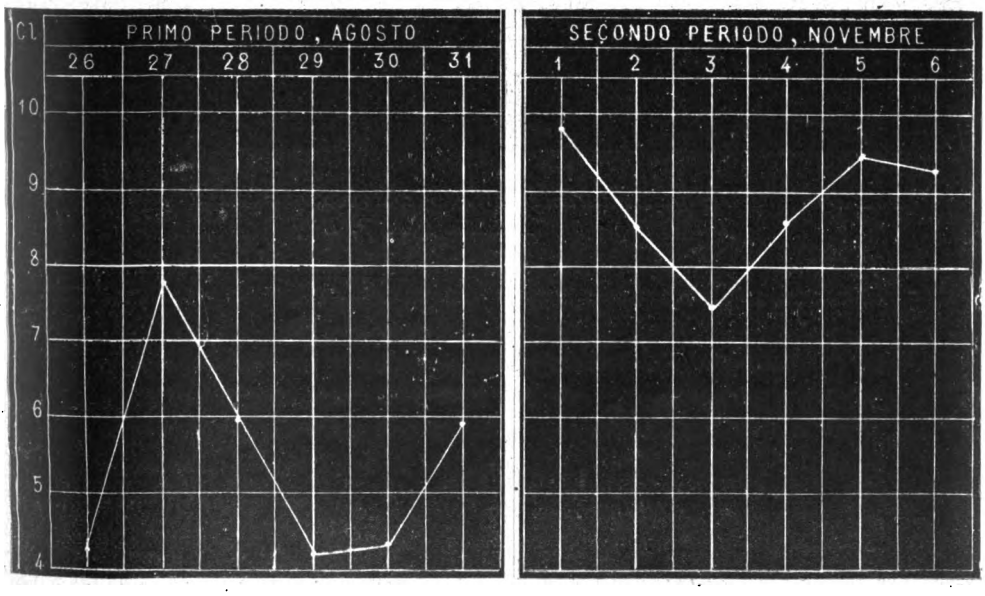
(41) RANKE H. - *Beobachtungen und versuche über die ausscheidung der harnsäure.* Habilitationsschrift. München 1858.

Digitized by Google

TABELLA V. — **Urina giornaliera dell' inferma P. I.**

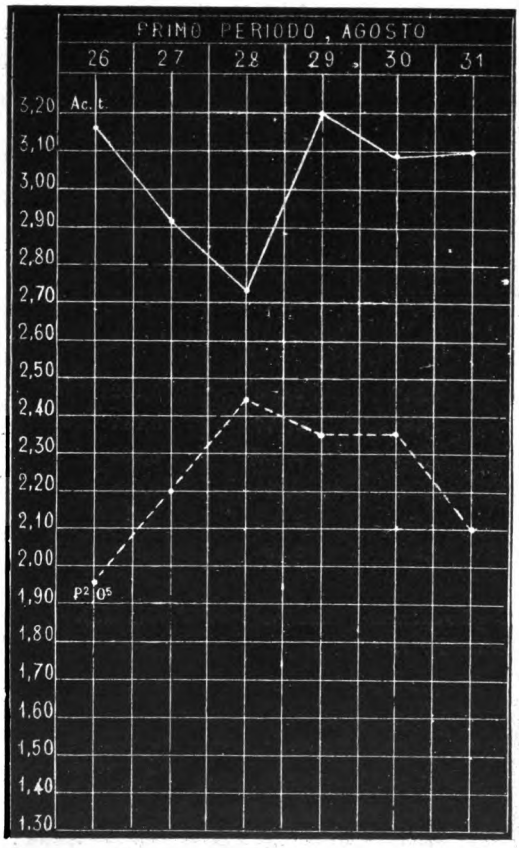
Periodi e date	*Cl.* gr.	P^2O^5 gr.	H^2SO^4 *totale* gr.	H^2SO^4 *coniug.* gr.
PRIMO PERIODO				
26 agosto 1901 . .	4,26	1,96	2,190	0,169
27 » » . . .	7,68	2,20	2,224	0,189
28 » »	5,96	2,44	2,158	0,158
29 » » . . .	4,15	2,35	2,009	0,196
30 » »	4,31	2,35	2,023	0,179
31 » » . .	5,89	2,10	2,126	0,145
SECONDO PERIODO				
1 novembre 1901. .	9,82	1,54	2,206	0,152
2 » » .	8,51	1,48	2,177	0,187
3 » » . .	7,45	1,32	2,160	0,205
4 » » .	8,59	1,76	2,210	0,168
5 » » . .	9,44	1,82	2,005	0,144
6 » » .	9,26	1,30	2,180	0,188

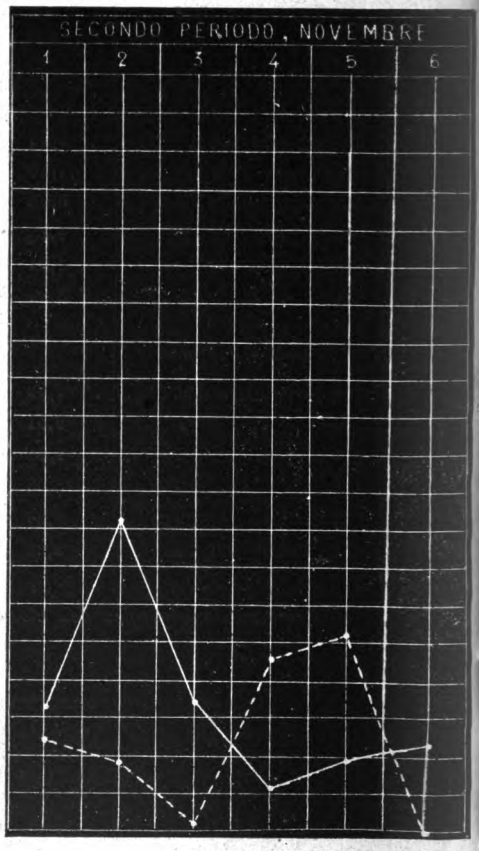
Rappresentazione grafica dei cloruri giornalmente eliminati per l'orina dall' inferma P. I.



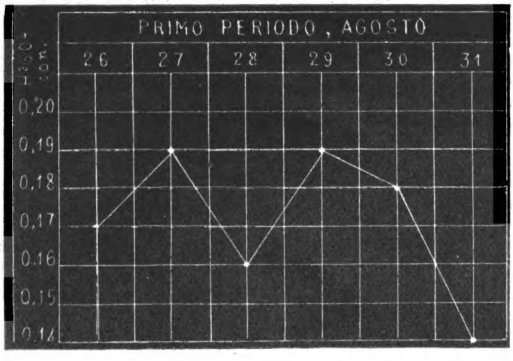
Digitized by Google

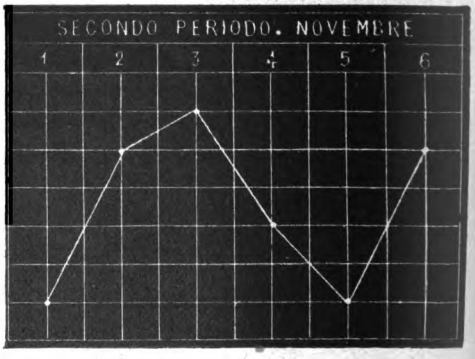
Rappresentazione grafica dei fosfati ed acidità totale dell'urina, giornalmnnte eliminata dall' inferma P. I.





Rappresentazione grafica dell'acido solforico coniugato, giornalmente eliminato per l'orina dall'inferma P. I.





Digitized by Google

TABELLA VI. — **Urina giornaliera dell' inferma M. B**

Periodi e date	*Cl.* *gr.*	P^2O^5 *gr.*	H^2SO^4 *totale* *gr.*	H^2SO^4 *coniug.* *gr.*
PRIMO PERIODO				
30 agosto 1901 . . .	5,04	2,25	2,310	0,185
31 » » . . .	5,34	2,32	2,233	0,187
1 settembre 1901. .	6,75	2,41	2,212	0,175
2 » » .	6,26	2,93	2,123	0,189
3 » » . .	6,24	2,61	2,160	0,201
4 » »	5,02	2,42	2,109	0,196
SECONDO PERIODO				
1 ottobre 1901. . .	9,58	1,66	2,190	0,177
2 » » . .	9,18	2,11	2,109	0,181
3 » » . . .	8,16	1,86	2,279	0,169
4 » » . .	9,53	1,88	2,112	0,192
5 » » . . .	10,33	1,70	2,206	0,178
6 » » . .	9,14	1,62	2,155	0,174

Le cifre e i tracciati grafici mostrano che nella corea havvi diminuzione dell'eliminazione del cloro e aumento del P^2O^5; l'acido solforico totale e il coniugato non subiscono variazioni.

L'aumento nell'eliminazione del P^2O^5 è lecito riferirlo alla straordinaria attività muscolare, e ciò è in accordo con l'esperienze dell'Engelmann (42) nel lavoro, e del Penzoldt e Fleischer (43) negli animali curarizzati.

Dallo insieme delle ricerche eseguite e dai risultati ottenuti, è lecito rilevare che nella corea del Sydenham l'urina mostra i caratteri seguenti:

a) la quantità giornaliera è diminuita ed il peso specifico relativamente elevato;

(42) G. I. ENGELMANN. - *Schwefelsäure- und Phosphorsäure- ausscheidung bei körperlicher arbeit.* Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin. p. 14, 1871.

(43) PENZOLDT e FLEISCHER. - *Experimentelle beiträge zur pathologie des stoffwechsels mit besonderer berücksichtigung des einflusses von respirationsstörungen.* Virchow's Archiv. Bd. 87, p. 210, 1882.

Digitized by Google

b) il grado di acidità totale è aumentato;

c) la quantità dell'azoto totale rimane immutata, ma la percentuale che ne' giorni di malattia, non compare come urea, è maggiore di quello che s'elimina dopo la guarigione; perciò nel periodo di malattia si ha una diminuzione dell'eliminazione dell'urea ed un aumento nell'eliminazione dell'azoto non ureico;

d) l'eliminazione dell'acido urico è aumentata;

e) l'eliminazione del cloro è diminuita;

f) i fosfati sono aumentati;

g) l'acido solforico totale ed il coniugato non presentano alcuna variazione.

Digitized by Google

Dott. ATTILIO BONANNI

INFLUENZA DEI FORMAGGI SULL'ELIMINAZIONE DEGLI ETERI SOLFORICI

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. ATTILIO BONANNI. — Influenza dei formaggi sull'eliminazione degli eteri solforici.

Per le ricerche di Hirschler (1), Poehl (2), Rovighi (3), Winternitz (4), Biernatzki (5), Embden (6), Schmitz (7), Matteoda (8) e Backman (9), si sa che il latte ed i suoi derivati producono, nel coniglio, cane ed uomo, una diminuzione dei processi putrefattivi enterici.

(1) HIRSCLER. - *Ueber den Einfluss der Kohlenhydrate u. einiger anderer Körper der Fettsäurereihe auf die Eiweissfäulniss.* - Zeitschr. f. phys. Chem., vol. X, p. 306, 1886.

(2) POEHL. - *Bestimumng der Darmfäulniss durck Untersuchung des Harns.* - St. Petersburger med. Wock., n. 50, 1887.

(3) ROVIGHI. - *Die Aetherschwefelsäuren im Harn und die Darmdesinfection.* - Zeitschr. f. phys. Chem., vol. XVI, p. 20, 1892 e Rivista Chimica 1891.

(4) WINTERNITZ. - *Ueber das Verhalten der Milch und ihrer wichtigsten Bestandtheile bei der Jäulniss.* - Zeitschr. f. phys. Chem., vol. XVI, p. 460, 1892

(5) BIERNATSKI. - Die Archiv. f. Klin. Med., vol. XLIX, p. 87, 18.

(6) EMBDEN - *Beiträge sur kenntniss der Alkaptonurie.* - Zeitschr. f. phys. Chem., vol. XVIII, p. 304, 1894.

(7) SCHMITZ. - *Die Eiweisfäulniss im Darm unter dem Einfluss der Milch, des Kefyrs und des Käses.* - Zeitschr. f. phys. Chem., vol. XIX, p. 378, 1894.

(8) MATTEODA. - *Influence du régime lacté sur l'élimination par les urines de l'acide sulphurique des sel minéraux et des éthers organiques.* - Travaux du Laboratoire de Thérap. expérim. de l'Université de Genève (I. L. Prevost), vol. I, p. 171, 1894.

(9) W. BACKMAN. - *Ein Beitrag sur Kenntniss der Darmfäulnin bei verschiedenen Diätformen unter physiologischen Verhältnissen.* - Zeitschr. Klin. Med., vol. XLIV, p. 468, 1902.

Digitized by Google

Indagare ora come varii l'eliminazione dei solfoeteri, quando, ad una dieta prevalentemente amilacea (pane gr. 280 di sostanza secca) s'aggiunga una quantità costante di differenti qualità di formaggio (gr. 115 di sostanza secca), a diverso grado di maturazione, è lo scopo della presente nota.

L'esperienze furono sempre praticate sullo stesso individuo allo scopo d'avere dei risultati comparabili, evitando le variazioni individuali.

Per determinare la quantità giornaliera degli eterisolforici mi valsi del metodo Baumann-Salkowski.

Nelle tabelle I-VIII che seguono, sono riportati i valori assoluti degli eterisolforici contenuti nell'orine raccolte durante l'esperienze.

TABELLA I. — **Formaggio Gorgonzola.**

Razione: sostanze azotate gr. 70,17; grasse gr. 64,25; idrocarbonate gr. 251,87. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

Giorni d'esperienza	*Quantità* c. c.	*Azoto totale* gr.	H_2SO_4 *coniugato* gr.
4 luglio 1901	1030	9,31	0,1118
5 » »	1170	9,87	0,1193
6 » »	1250	11,75	0,1156

TABELLA II. — **Formaggio caprino.**

Razione: sostanze azotate gr. 70,37; grasse gr. 57,79; idrocarbonate gr. 254,44. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

11 luglio 1891	1450	10,96	0,1567
12 » »	1360	9,59	0,1582
13 » »	1180	8,93	0,1560

TABELLA III. — **Formaggio pecorino** (romano).

Razione: sostanze azotate gr. 73,56; grasse gr. 51,86; idrocarbonate gr. 256,41. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

25 luglio 1901	1050	9,32	0,1623
26 » »	1090	10,04	0,1634
27 » »	1310	10,96	0,1568

Digitized by Google

TABELLA IV. — **Mozzolina bufalina.**

Razione: sostanze azotate gr. 66,96; grasse gr. 61,74; idrocarbonate gr. 258,41. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

Giorni d'esperienza	*Quantità* c. c.	*Azoto totale* gr.	H_2SO_4 *coniugato* gr.
1 agosto 1901	1150	8,51	0,1104
2 » »	1230	10,06	0,0985
3 » »	1130	7,81	0,0931

TABELLA V. — **Provature bufaline.**

Razione: sostanze azotate gr. 68,08; grasse gr. 59,23; idrocarbonate gr. 261,89. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

8 agosto 1901	1100	8,92	0,0952
9 » »	1260	6,41	0,1060
10 » »	1250	7,90	0,0920

TABELLA VI. — **Formaggio pecorino** (abruzzese).

Razione: sostanze azotate gr. 74,37; grasse gr 47,64; idrocarbonate gr. 261,13 — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

15 agosto 1901	1150	9,98	0,1270
16 » »	1220	9,78	0,1336
17 » »	1030	10,04	0,1263

TABELLA VII. — **Caciocavallo.**

Razione: sostanze azotate gr. 70,06; grasse gr. 54,18; idrocarbonate gr. 259,87. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

22 agosto 1901	1260	8,73	0,1183
23 » »	1200	9,25	0,1130
24 » »	1150	10,77	0,1084

Digitized by Google

TABELLA VIII. — **Grana lodigiano** (parmigiano).

Razione: sostanze azotate gr. 99,68; grasse gr. 30,79; idrocarbonate gr. 253,68. — Le cifre si riferiscono all'urina delle 24 ore.

Giorni d'esperienza	*Quantità* c. c.	*Azoto totale* gr.	H_2SO_4 *coniugato* gr.
29 agosto 1901	1170	12,70	0,1829
30 » »	1140	13,77	0,1851
31 » »	1230	13,11	0,1874

Dalle singole osservazioni si rileva che, durante l'uso delle varie qualità di formaggio, la quantità giornaliera degli eterisolforici va al di sotto dei limiti normali. Ciò collima pienamente con i risultati dello Schmitz (10).

Quanto s'asserisce può facilmente rilevarsi dalla tabella che segue. In essa sono registrati i soli valori medi, circa l'eliminazione degli eterisolforici nei singoli periodi sperimentali.

TABELLA IX. - **Eliminazione degli eteri solforici.**
(Media *pro die*)

Alimento	H_2SO_4 *coniugato* gr.
Formaggio di Gorgonzola	0,1156
Formaggio caprino	0,1569
Formaggio pecorino (romano). . .	0,1608
Marzolina bufalina.	0,1006
Provature bufaline	0,0977
Formaggio pecorino (abruzzese) .	0,1289
Caciocavallo	0,1132
Grana lodigiano (parmigiano) . .	0,1851

(10) SCHMITZ. - L. c., p. 381-400.

Digitized by Google

Dall'assieme delle cose riferite, dagli studi fatti e dai risultati ottenuti, mi credo autorizzato a concludere quanto appresso:

a) che con l'uso dei vari formaggi diminuisce sensibilmente la putrefazione intestinale. Imperocchè l'acido solforico coniugato eliminato per le urine, da un massimo di gr. 0,1851 va ad un minimo di gr. 0,0977 *pro die;*

b) che l'eliminazione dei solfoeteri varia col variare della qualità e del grado di maturazione del formaggio. Infatti con i formaggi freschi la loro quantità oscilla fra gr. 0,1132 e gr. 0,0977 *pro die;* con i caci, abbastanza maturi, oscilla fra gr. 0,1851 e gr. 0,1569;

c) che la quantità degli eterisolforici subisce delle oscillazioni, anche nello stesso individuo, sottoposto a dieta costante;

d) che questi dati possono riuscire utili al terapista onde istituire una dietetica razionale quando, per svariate circostanze, i processi putrefattivi enterici si svolgono in modo anormale.

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI

SULL'AZIONE FISIOLOGICA DEL MENTONE, DELLA MENTONOSSIMA E DEL PERNITROSOMENTONE

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI — Sull'azione fisiologica del mentone, della mentonossima e del pernitrosomentone.

Nel corso di questi ultimi anni sono state fatte una serie di ricerche sulle sostanze appartenenti al gruppo della canfora. Ed esse non solo hanno avuto lo scopo di conoscerne l'azione e l'eventuali loro trasformazioni nell'organismo animale, ma anche di metterne in rilievo l'analogia tra la loro costituzione chimica e l'azione fisiologica. All'uopo basta ricordare le ricerche di Hoffmann (1), Huebner (2), Harnack e Witkowski (3), Wiedemann (4), Schmiedeberg e Meyer (5), Maki (6), Pella-

(1) HOFFMANN. - *Beiträge zur Kenntniss der phys. Wirkungen der Carbolsäure und des Kamphers* - Inaug. Diss Dorpat, 1866.

(2) HUEBNER. - *Wirkung des Kampher auf die Leistung des Froschherzens* - 1870.

(3) HARNACH e WITKOWSKI. - *Ueber das Physostigmin und Calabarin.* - Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., vol. V, p. 401, 1876.

(4) WIEDEMANN. - *Beiträge zur Kenntniss des Wirkungs des Kamphers.* - Arch. f. exp. Path. u. Pharm., vol. VI, p. 216, 1877.

(5) SCHMIEDEBERG e MEYER. - *Ueber die Stoffwechsel Producte nach Campherfutterung.* - Zeitsch. phys. Chem., vol. III, p. 422, 1879.

(6) MAKI. - *Ueber die Wirkung des Camphers, Alkohols u. s. w.* - Diss. Strassburg, 1883.

Digitized by Google

cani (7), Wagner (8), Lewin (9), Folli (10), Zehner (11), Lindemann (12), Rimini (13), Hildebrandt (14), Lazzaro e Pitini (15), Fromm e Hildebrandt (16), Rimini e Baldoni (17) e quelle da me fatte nei laboratori di Strasburgo e di Roma (18).

È noto che ossidando il mentolo si perviene ad un prodotto di natura chetonica, il mentone, scoperto per la prima volta dal Morya. Tale prodotto si trova altresì in piccola quantità anche nell'essenza di menta piperita. Oggi si prepara ossidando

(7) PELLACANI. - *Sulle sostanze del gruppo della canfora.* - Arch. per le Scienze Med., vol. VI, p. 357, 1883.

(8) WAGNER. - *Untersuchungen über die Wirkung des Camphers u. d. Camphersäure.* - Diss. Marburg, 1889.

(9) LEWIN. - *Zur Pharmakologie der Camphergruppe.* - Arch. f. exp. Path. und Pharmak., vol. XXVII, p. 226, 1890.

(10) FOLLI. - *Sui mutamenti nelle proprietà biologiche e tossiche delle canfore in rapporto alla costituzione. - Contribuzioni alle dottrine sull'azione biologica e tossica dei corpi.* - Imola, 1891 (Tipogr. Galeati).

(11) ZEHNER. - *Ueber die Wirkung des Campheroxims.* - Inaug. Diss. Marburg, 1892.

(12) LINDEMANN. - *Ueber die Wirkungen des Oleum Pulegii.* - Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak., vol. XLII, p. 356, 1899.

IDEM. - *Ueber die Veränderungen des Gesammstoffwechsels bei Vergiftung mit Pulegon.* - Zeitschr. f. Biolog., vol. XXXIX, p. 1, 1899.

(13) RIMINI. - *Ricerche fisiologiche sugli isomeri della canfora e loro derivati principali.* - Nota I, *Fencone e Verbenone* - Boll. R. Accad. di Med. di Roma, anno XXVI, p. 577, 1900.

IDEM. - *Ossidazione biologica del fencone.* - Arch. di Farmacol. e Terap., vol. IX, p. 243, 1901.

(14) HILDEBRANDT. - *Ueber Synthesen im Thierkörper* (II Mittheilung). - Arch. f. exp. Path. u. Pharmak, vol. XLV. p. 110, 1900.

(15) LAZZARO e PITINI. - *Sull'azione dell'isocanfora e dei suoi derivati* (ammina-ossima). - Archiv. di Farmacol. e Terap., vol. IX, pag. 81, 1901.

(16) FROMM e HILDEBRANDT. - *Ueber das Schicksal cyclischer Terpene und Campher im thierischen Organismus.* - Zeitsch. phys., Chem., vol. XXXIII, p. 579, 1901.

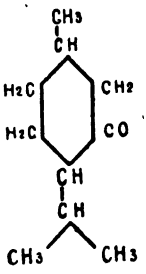
(17) RIMINI e BALDONI. - *Azione fisiologica della pernitrosocanfora.* - Archivio di Farmacologia e scienze affini, vol. I, p. 130, 1902.

(18) BONANNI. - *Ueber die Borneol-und Mentholglykuronsäure.* - Beitr. z. chem. Physiologie, vol. I, p. 304, 1901, e Archivio di Farmacol. e Terap. vol. IX, 1901.

IDEM. - *Sull'azione fisiologica del bromofencone.* - Archivio di Farmacologia e Scienze affini, vol. I, p. 1, 1902.

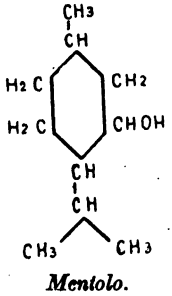
Digitized by Google

il mentolo con la miscela cromica del Beckmann. Dei mentoni ve ne sono parecchie specie; il sinistrogiro, liquido, presenta un delicato odore di menta piperita. Lunghi ed accurati studi, che sarebbe superfluo ricordare, hanno condotto ad ammettere per il *mentone*, come non dubbia, la seguente formula di costituzione:

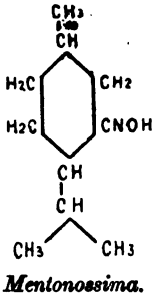


Il *mentone* sinistrogiro per azione dell'acido solforico concentrato può trasformarsi, quantitativamente, in mentone destrogiro; per azione dell' idrossilammina genera la *mentonossima*, solida. Quest'ossima, per azione dell'acido nitroso, dà origine, come ha dimostrato Rimini (19), ad un prodotto liquido, di colore giallo-rossastro, non distillabile, perchè con grande facilità si decompone, avente tutti i caratteri di un pernitroso derivato. Esso infatti, mercè gli alcali energici rigenera il mentone con sviluppo di protossido di azoto; per azione dell'idrossilammina ridà la mentonossima e per quella della semicarbazide dà luogo alla formazione del semicarbazone del mentone.

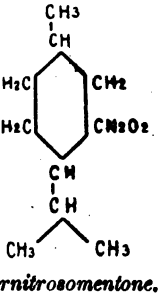
Data per il *mentone* la formula premessa, *al mentolo, alla mentonossima* ed al *pernitrosomentone* spetterebbero le seguenti:



Mentolo.



Mentonossima.



Pernitrosomentone.

(19) RIMINI. - *Nuove ricerche nel gruppo della canfora.* - Gazz. chim. ital., vol. XVI, parte II, p. 511, 1896.

Digitized by Google

Prendendo ora in esame la formula di questi composti, si vede che il gruppo alcoolico CHOH del mentolo è stato successivamente sostituito dal carbonile CO nel mentone, e rispettivamente dai gruppi CN OH e CN_2O_2 nella mentonossima e nel pernitrosomentone.

Dei prodotti sopra ricordati, che io sappia, non è stato studiato, dal punto di vista fisiologico che il solo mentolo. Quindi ho voluto indagare se le proprietà biologiche del mentolo mutassero con il mutare del gruppo alcoolico contenutovi con speciale riguardo al pernitrosomentone in cui si contiene il gruppo CN_2O_2, la di cui costituzione intima non è ancora bene definita.

A) Mentone.

Il mentone, usato in queste esperienze, proveniva dalla casa Th. Schuchardt (Goerlitz).

Esperienze sugli animali a sangue freddo.
(*Azione generale*).

Tutte le esperienze sono state fatte su ranocchi maschi (rana esculenta) di media taglia e del peso di 35 gr. circa. Il farmaco fu introdotto nell'organismo per via respiratoria e delle sierose.

a) Assorbimento per la via respiratoria.

Esperienza I. - *Ore 10,45.* — Una rana esculenta viene messa sotto una campana di vetro a respirare i vapori di mentone, che si sviluppano da un largo recipiente, contenente la sostanza, dalla quale sta separata mediante reticella metallica.

Ore 10,50. — È vivace, s'aggira attorno, chiude le palpebre e fa dei movimenti con le zampe anteriori come se volesse togliersi dagli occhi l'irritazione che causa la sostanza. La cute si ricopre di abbondante muco.

Ore 10,55. — I movimenti non sono tanto più vivaci, quelli respiratori sono molto frequenti.

Ore 11. — I moti volontari sono deboli, l'animale si può porre facilmente nella posizione dorsale, però, picchiando nel cristallo, riprende di nuovo la sua posizione naturale.

Ore 11,5. — I movimenti volontari sono aboliti; gli arti sono molli e flaccidi. Messa delicatamente sul dorso, fa qualche leggero sforzo per rad-

Digitized by Google

drizzarsi, ma finisce per rimanervi. I movimenti respiratori sono meno frequenti e più superficiali.

Ore 11,10. — La rana è perfettamente paralizzata, si lascia mettere con la maggiore facilità in qualunque posizione. Non reagisce a stimoli nè meccanici, nè dolorifici.

Ore 11,15. — La rana è inerte e placida; i movimenti respiratori divengono sempre più lenti, superficialissimi, alle volte intermittenti.

Ore 11,20. — Medesimo stato.

Ore 11,30. — Continua lo stato precedente. La respirazione è cessata. La rana sembra morta.

Ore 11,55. — La rana è tolta dalla campana e lasciata all' aria libera.

Alle 2,45 pom. la rana esegue qualche movimento volontario; stimolata salta, ma soltanto trascina gli arti posteriori che sono ancora paretici. Nel mattino si trova completamente ristabilita e normale.

Esperienza II. - *Ore 3,10.* — Due rane vengono poste sotto la campana di vetro e nelle condizioni indicate precedentemente.

Ore 3,40. — Sono completamente paralizzate; i movimenti respiratori superficialissimi, lenti, spesso intermittenti.

Ore 4. — Vengono tolte dalla campana. Ad una si apre il torace e si contano 36 pulsazioni cardiache al 1'; all' altra si mette a nudo lo sciatico di sinistra, anche con corrente indotta debole, si nota contrazione del gastrocnemio.

b) Assorbimento per via delle sierose.

Esperienza III. - *Ore 4,10.* — Iniezione di $^1|_{10}$ di cc. di mentone nel sacco linfatico dorsale.

Ore 4,20. — È vivacissima, assai sensibile; reagisce prontamente se toccata; pare quasi eccitata. Tenta di fuggire appena si toglie la campana che la copre.

Ore 4,25. — Incomincia a mostrarsi impigrita, salta male; dopo il salto gli arti posteriori rimangono distesi e li retrae lentamente. La rana reagisce sempre, se toccata, ma si nota un po' di ritardo. Messa a giacere sul dorso ripiglia subito la posizione normale.

Movimenti respiratori frequenti.

Ore 4,30. — La rana è ricoperta di muco. Si mostra abbastanza tranquilla; i movimenti volontari sono più rari. Messa sul dorso, fa qualche leggero sforzo per raddrizzarsi, ma finisce per rimanervi.

Ore 4,40. — Sta cogli arti rilasciati. Sospendendola per gli arti anteriori, lascia penzolare i posteriori; i riflessi persistono ancora, ma sono indeboliti; si ha qualche contrazione clonica agli arti posteriori, quando

Digitized by Google

si stimola, ovvero, quando sospesa per un arto, si fa cadere di peso sul tavolo. I movimenti respiratori sono debolissimi e molto superficiali.

Ore 4,45. — È paralizzata; non reagisce agli stimoli meccanici; è insensibile al dolore. Movimenti respiratori aboliti.

I nervi ed i muscoli reagiscono alla corrente indotta, anche debole.

Ore 4,50. — Aperto il torace, il cuore pulsa debolmente (22 pulsazioni al 1').

Il cuore, che si è andato sempre più indebolendosi, si arresta alla fine in mezza diastole.

Molte altre rane, trattate allo stesso modo, diedero fenomeni identici, i quali si verificarono, più o meno celermente, a seconda della dose impiegata.

Che i fenomeni di paralisi siano d'origine centrale si dimostra coll'isolare, mediante legatura, un arto che si comporta come il resto del corpo, in cui circola il farmaco.

Quando i riflessi cessano dal prodursi eccitando la parte avvelenata, non si possono ridestare eccitando la sana; e quando i movimenti nella parte avvelenata sono scemati od aboliti, si scorgono, in eguale misura, scemati od aboliti nell'arto illeso.

Del pari, se in una rana si lega l'aorta addominale e poi si inietta la sostanza nella regione degli arti anteriori, s'osservano dei fenomeni di avvelenamento in tutto il corpo.

Esperienza IV. — Rana del peso di gr. 35 circa.

Con precauzione s'isola lo sciatico dell'arto destro; vi si passa al di sotto un filo e si pratica una legatura in massa, comprendendo tutto lo spessore della coscia, ad eccezione del nervo sciatico. Questo, isolato e libero, resta al di fuori della legatura. In questo modo, i tessuti dell'arto destro sono sottratti all'azione della circolazione e per conseguenza all'avvelenamento.

S'inietta nel sacco linfatico del dorso $^1|_{10}$ di cc. di mentone. La rana progressivamente si paralizza e ciò in modo che, dopo 35 minuti, quantunque fortemente stimolata, non manifesta alcun movimento, neanche nell'arto risparmiato dal farmaco, e ciò contrariamente a quanto suole avvenire in una rana curarizzata. È poi da notare che i movimenti riflessi sono aboliti nell'arto protetto di pari che nell'arto non protetto.

Durante il periodo di scomparsa dei riflessi, i nervi motori, come si disse, rispondono bene agli eccitamenti elettrici, così pure i muscoli.

Digitized by Google

Esperienza V. — Rana del peso di gr. 33.

S' isolano il nervo sciatico ed il muscolo gastrocnemio dell' arto destro. Trascorso qualche tempo, perchè l'animale si riabbia dal trauma, il muscolo ed il nervo vengono stimolati con la sola corrente di apertura di un circuito indotto ottenuto a mezzo di due pile Daniell e della slitta del Du Bois-Reymond. Distanza dei rocchetti 21 cm. perchè si verifichi la reazione. S' inietta, in un sacco linfatico dorsale, $^1/_{10}$ di cc. di mentone.

Il muscolo ed il nervo vengono accuratamente mantenuti in istato di umidità, mediante una soluzione isotonica di cloruro di sodio. Dopo 35 minuti l'animale è completamente paralizzato. Se di nuovo si eccitano il nervo sciatico ed il muscolo, con la stessa intensità di corrente e negli stessi punti, si vede che l'eccitabilità è conservata, ma manca ogni movimento riflesso, anche se si usano forti eccitazioni elettriche.

Esperienza VI. — Rana del peso di gr. 35.

Si procede secondo il metodo Türk-Setschenow.

All'animale (operato da 24 ore), sospeso per gli arti anteriori, uno degli arti posteriori viene immerso in una soluzione di acido solforico 2 per mille. Si hanno movimenti riflessi dopo 7 secondi S' inietta $^1/_{10}$ di cc. di mentone in un sacco linfatico dorsale.

Si allunga, gradualmente, il tempo della reazione, e, dopo 40 minuti dall' iniezione, non si osservano movimenti riflessi.

Prendendo dei tracciati miografici, prima e dopo l'azione del farmaco, si rileva che tanto l'eccitazione indiretta come la diretta del muscolo non presentano alcuna differenza. Questi fatti, ripetutamente constatati, dimostrano che la paralisi è limitata ai centri.

Da quanto precede, si vede che, nella rana, il primo fenomeno è la perdita dei movimenti volontari, poi l'abolizione dei riflessi e dei movimenti ioidei, da ultimo l' arresto del cuore. Per quanto riguarda l'azione del mentone sul cuore, che è l'*ultimum moriens*, subito dopo l' iniezione di una quantità sufficiente di farmaco, notasi non solo un rallentamento notevole e progressivo dei battiti cardiaci, ma questi addivengono anche più rari e più deboli. Colla diminuzione nella frequenza, e con la fiacchezza nelle contrazioni, s'accompagna spesso un' irregolarità ritmica. Il cuore finalmente s'arresta in leggera diastole. Se s'esperimenta sul cuore di rana, isolato dal corpo dell'animale, s'osservano le medesime variazioni, sia nella frequenza che nella forma delle contrazioni cardiache. Del pari, s'osserva

Digitized by Google

lo stesso risultato se, isolato accuratamente il cuore dagli altri tessuti, mercè una doccia di carta pergamena, vi si lascino cadere delle goccie di mentone.

Esperienze sugli animali a sangue caldo.
(*Azione generale*).

Negli animali a sangue caldo (piccioni, topi, cavie e conigli) l'azione di questa sostanza sul sistema nervoso è molto simile. Infatti dietro somministrazione di mentone, cadono più o meno paralizzati, a seconda della dose impiegata; la paralisi è solo di moto, se è leggera, per dosi alte havvi perdita della sensibilità e dei riflessi. Per forti dosi la respirazione perde man mano di frequenza e di estensione, si fa intermittente; l'animale diviene freddo, ed il cuore progressivamente indebolendosi, è l'ultimo ad arrestarsi.

a) Esperienze nei piccioni.

Esperienza VII. — Ad un piccione di gr. 450 s'iniettano, alle 3,45 pom., sotto la cute del petto, 2 cc. di mentone.

Ore 3,50. — L'animale starnazza alquanto le ali e si mostra un po' agitato.

Ore 4. — È sopraggiunto uno stato di stupefazione; il colombo ha gli occhi semi-chiusi, rimane immobile. Stimolato cammina traballando, si ferma ogni tanto.

Ore 4,15. — L'animale rimane sempre nel medesimo modo innanzi descritto. Si nota una maggiore frequenza di respiro.

Ore 4,20. — Stimolando il colombo in diverse parti per farlo camminare, non ci si riesce, giacchè l'animale cade su di un fianco. Messo in posizione supina vi rimane senza fare alcuno sforzo per alzarsi.

Ore 4,25. — Scosso in qualunque modo e stirato violentemente per le zampe non si rialza; è assolutamente incapace di reggersi. I riflessi persistono, giacchè pizzicando le dita esso scuote le zampe. Però è necessaria una pressione assai forte; battendolo con una bacchetta i riflessi non si risvegliano.

Ore 4,30. — È in completa paralisi. Appeso per le zampe, non regisce e rimane immobile come morto. L'animale gettato per l'aria, scendendo non allarga le ali, ma si lascia cadere. Riflessi e sensibilità dolorifica scomparsi.

Ore 5. — L'animale muore. All'autopsia nulla di rilevante.

Digitized by Google

b) Esperienza sui topi.

Esperienza VIII. — Topo del peso di gr. 155.

Ore 10,35. — Iniezione endoperitoneale di $^1/_2$ cc. di mentone.

Ore 10,40. — Si mostra un po' irrequieto, corre su e giù per la gabbia.

Ore 10,50. — Paresi arti posteriori. Cammina barcollando. Respirazione frequente.

Ore 11. — L'animale è in completa paralisi; giace su di un fianco; gli arti posteriori distesi indietro e divaricati. Riflessi aboliti. Respirazioni superficiali.

Ore 11,10. — Insensibilità al dolore. Cessazione della respirazione. Emissione di feci.

Ore 11,20. — L'animale muore.

c) Esperienze sulle cavie.

Esperienza IX. — Ad una cavia di 430 gr. s'iniettano 2 cc. di mentone sotto la cute dell'addome (ore 4 pom).

Ore 4,5. — L'animale si mostra alquanto agitato ed irrequieto.

Ore 4,10. — Comincia ad avere segni manifesti di malessere; cammina a stento, barcollando. Movimenti respiratori frequentissimi; frequente è pure il cuore.

Ore 4,15. — La paresi degli arti posteriori aumenta. La sensibilità dolorifica è conservata, giacchè, pungendo una parte del corpo, la cavia emette dei gridi.

Ore 4,20. — La cavia è paralizzata; si lascia porre nelle posizioni le più strane; movimenti respiratori superficiali. Iposensibilità, estremità fredde.

Ore 4,25. — L'animale giace su un fianco. Riflessi completamente aboliti. Cessa la respirazione. Il cuore batte ancora.

Ore 4,35. — L'animale muore.

d) Esperienze sui conigli.

Esperienza X. — Ad un coniglio di gr. 1300 s'iniettano sotto cute 5 cc. di mentone (ore 4,50 pom.)

Ore 5. — Addiviene un po' inquieto e qualche volta cammina rinculando; non si lascia mettere sul dorso o in posizioni incomode.

Ore 5,15. — L'animale, toccato, cammina, ma trascina un poco gli arti posteriori, e non è più così pronto e vivace come prima.

Ore 5,25. — L'animale barcolla camminando e cade facilmente; trascina sempre più gli arti posteriori; cammina però da sè. Pizzicandogli le orecchie reagisce, cerca di fuggire; ma barcolla e cade ad ogni sforzo.

Digitized by Google

Ore 5,35. — Si muove solo se viene eccitato. Respirazione frequente, alquanto superficiale.

Ore 5,45. — È paralizzato; giace su un fianco, è incapace di reggersi. Eccitato con stimoli dolorifici, cerca di muoversi, senza riuscirvi.

Ore 6. — Sensibilità attutita; respirazione lentissima; cuore debole; temperatura abbassata; bocca semiaperta.

Ore 6,15. — Immobilità assoluta. Cessazione dei movimenti respiratori. Stimolato fortemente con puntura di spillo, non reagisce più.

Ore 7. — L'animale muore. Nulla di rilevante all'autopsia.

Ricerche sul sangue. — Se ad una soluzione diluita di sangue si aggiungono alcune goccie di *mentone*, presto si nota che il colore rosso chiaro del sangue addiviene gialliccio. All'esame spettroscopico è facile rilevare la presenza di una stria nera, stretta, ben marcata nel rosso, e più oltre, nella posizione ordinaria, le due note bande dell'ossiemoglobina. Per decidere della natura della sostanza che genera questa stria d'assorbimento, trattai il sangue con il solfuro ammonico; sotto l'influenza di questo riducente l'ematina si trasforma in emocromogeno, e per conseguenza sparisce la stria nel rosso, mentre ne compare una fra le due dell'ossiemoglobina; se invece non si ha ematina in soluzione, ma metaemoglobina (la quale presenta la stessa stria nel rosso che la soluzione alcalina di ematina), essa, per l'azione del solfuro d'ammonio, si trasforma in emoglobina, la quale in presenza dell'ossigeno, passa completamente in ossiemoglobina. L'effetto che si ottenne dal reagente fu la sparizione della stria nel rosso; mentre le due bande dell'ossiemoglobina si distinguevano più chiaramente, e lo spazio compreso fra di loro rimaneva completamente chiaro, come prova che non si era formata la menoma traccia di emocromogeno. Del pari, come dimostrò Heinz (20), si comporta, *in vitro*, l'ossicanfora.

Quando invece si esamini allo spettroscopio il sangue di animale, avvelenato con il mentone, non si rileva alcuna alterazione; si notano le due bande d'assorbimento dell'ossiemoglobina, come nel sangue normale.

(20) Le ricerche di HEINZ sono citate nel lavoro di MANASSE - *Ueber oxycampher.* - Berich. d. D. chem. Gesellschaft, Ann. XXX, Bd. I, p. 659, 1897.

Digitized by Google

Ricerche sull'urina. — L'urina degli animali, a cui si somministrarono dosi adeguate di mentone, devia a sinistra il piano della luce polarizzata; riduce, tanto prima che dopo ebollizzione con acido minerale allungato, il liquido di Fehling; previa scissione, dà la reazione dell'orcina. Ciò deve ascriversi alla presenza di un acido glicuronico appaiato, analogamente a quanto verificasi per la maggior parte dei corpi del gruppo della canfora (21).

B) Mentonossima.

Il prodotto adoperato proveniva dalla casa Th. Schuchardt (Goerlitz). L'azione fisiologica fu studiata su diverse animali (rane, piccioni, cavie, conigli).

Si adoperò una soluzione, al 5 %, in olio d'oliva.

Esperienze sugli animali a sangue freddo.
(*Azione generale*).

Esperienza I. - *Ore 8,20.* — Iniezione di 0,025 di mentonossima nei seni linfatici del dorso.

Ore 8,30. — È vivace, salta energicamente, se stimolata; è assai sensibile; pare quasi eccitata; la respirazione è più accelerata.

Ore 8,40. — Toccandola non si muove più con quella vivacità di prima; i movimenti volontari sono più rari; i salti sono meno lunghi del normale. Si mostra evidente un'atonia degli arti posteriori.

Ore 8,45. — Togliendo la campana che la copre non fugge. Incomincia a mostrarsi impigrita, salta male; dopo il salto gli arti posteriori rimangono distesi e li ritrae lentamente. Messa delicatamente in posizione supina, fa qualche leggiero sforzo per raddrizzarsi, ma finisce per rimanervi. Pizzicata in una zampa fa lievi movimenti di reazione. Respirazione debolissima.

Ore 8,50. — È immobile e tranquilla; tiene gli arti posteriori leggermente divaricati e distesi e poggia con tutto il ventre sul tavolo. Eccitata meccanicamente non reagisce. Presenta completa insensibilità al dolore. I movimenti respiratori, che man mano andarono scemando, cessano completamente.

(21) Alla stessa conclusione venne il Neubarer. Vedi *Ueber Glycuronsäurepaarung bei Stoffen der Fettreihe.* — Archiv. f. exp. Path. u. Pharmak, vol. XLVI, p. 153, 1901.

Digitized by Google

Ore 9,40. — Aperto il torace, il cuore pulsa ancora a bastanza vigoroso. Alla fine anche il cuore, che ulteriormente era andato indebolendosi, sospende la sua attività.

Esperienza II. — Ad una rana esculenta, del peso di gr. 82, isolo il plesso lombare ed intercetto la circolazione nel treno posteriore, mercè forte legatura, fatta al di sotto del plesso (ore 1,40).

Ore 1,45. — Inietto 0,025 gr. di mentonossima nel sacco peritoneale.

Ore 1,55. — Incomincia un certo indebolimento dei movimenti volontari; reagisce sempre, se toccata, ma si nota un po' di ritardo.

Ore 2. — Si nota una vera paresi volontaria e riflessa in tutto il corpo. Le estremità passivamente distese, vengono pigramente ritirate. La respirazione è più rarà.

Ore 2,10. — Messa in qualunque posizione vi rimane; i riflessi sono quasi aboliti. La paralisi è completa tanto nel treno anteriore che posteriore. Cessa la respirazione.

Ore 2,15. — Giace perfettamente placida ed inerte. Completa risoluzione in tutto il corpo.

Durante lo stato di paralisi, tanto i muscoli che i nervi reagiscono a bastanza bene alla corrente elettrica anche debole. Per azione della mentonossima s'osserva una diminuzione progressiva del numero delle pulsazioni cardiache, dovuta principalmente alla prolungata pausa e diastole. Il cuore cessa di pulsare quando sono già da lungo tempo aboliti i movimenti ioidei e i riflessi. Se si esperimenta sul cuore di rana, isolato dal corpo dell'animale, si rileva che i battiti cardiaci diventano più rari e più deboli, ed il cuore si arresta in leggera diastole.

Esperienze sugli animali a sangue caldo.
(*Azione generale*).

a) Esperienze nei piccioni.

Esperienza III. — Ad un piccione di gr. 395 s'iniettarono gr. 1,50 di mentonossima (ore 9,40 ant.).

Ore 9,55. — Non si riscontra nulla di notevole.

Ore 10. — É un po' irrequieto, starnazza di tanto in tanto le ali.

Ore 10,5. — L'animale è alquanto abbattuto; l'incesso è meno sicuro; cerca di vincere con sforzi le continue tendenze a cadere.

Ore 10,10. — Messo in posizione supina vi rimane senza fare alcuno sforzo per alzarsi. Movimenti respiratori frequenti.

Digitized by Google

Ore 10,20. — Stimolato tenta di camminare, ma barcolla e cade tosto.

Ore 10,30. — L'animale cade sul fianco; scosso in qualunque modo e stirato violentemente per le zampe non si rialza; è assolutamente incapace di reggersi.

I riflessi persistono, giacchè pizzicando le dita, esso scuote le zampe.

Ore 10,40. — Il piccione appeso per le zampe non reagisce, rimane immobile come morto.

Ore 10,55. — Respirazione superficialissima. Respira a bocca aperta.

Ore 11,15. — L'animale muore.

b) Esperienze sulle cavie.

Esperienza IV. — Ad una cavia di gr. 500 s'iniettano gr. 2 di mentonossima (ore 4 pom.).

Ore 4,5. — È vivace e cammina avanti ed indietro come eccitata.

Ore 4,15. — Incomincia a divenire pigra; toccata, cammina barcollando. Gli arti posteriori sono in speciale modo deboli.

Ore 4,25. — Pizzicata, tenta fuggire ma, dopo vari sforzi, non riesce a reggersi e cade sul fianco.

Ore 4,40. — L'animale è abbandonato sopra sè stesso. Riflessi leggerissimi e molto tardi. Respirazioni lente e superficiali.

Ore 4,55. — Medesimo stato. Movimenti respiratori, sempre più, appena visibili; pulsazioni deboli, irregolari.

Ore 5,15. — L'animale muore.

c) Esperienze nei conigli.

Esperienza V. — Ad un coniglio di gr. 1022 s'iniettano gr. 3,50 di mentonossima (8,55 ant.).

Ore 9,5. — Nessun sintomo degno di nota. Il cuore pulsa regolarmente.

Ore 9,15. — Si muove spontaneamente, toccato, reagisce, ma non è più vivace come prima.

Ore 9,20. — Toccato, cammina, ma trascina gli arti posteriori.

Ore 9,30. — Barcolla camminando e cade facilmente; trascina sempre più gli arti posteriori; si lascia coricare facilmente sul dorso.

Ore 9,40. — È incapace di camminare anche se viene fortemente eccitato. Pizzicandogli le orecchie reagisce, ma con un rilevante ritardo. Respirazione frequente, superficiale.

Ore 10. — La paralisi di moto è accentuata; l'animale giace su di un fianco in rilasciamento completo. La sensibilità è del pari attutita. La respirazione è superficialissima, intermittente. Cuore debole. Emissione di feci.

Ore 10,15. — L'animale muore.

Digitized by Google

Ricerche sul sangue. — Non ho potuto mai constatare nel sangue degli animali, intossicati con tale sostanza, alcun cangiamento che potesse indicarmi trasformazione di emoglobina in metemoglobina. Esso è rosso rutilante appena si estrae da un'arteria, ed allo spettroscopio si notano le due striscie di assorbimento come nel sangue normale. Nel sangue, *in vitro*, per quanto abbia aggiunto forti quantità di mentonossima in soluzione o no, non ottenni mai allo spettroscopio le bande di assorbimento caratteristiche della metemoglobina; e ciò a differenza di alcuni corpi dello stesso gruppo che, come è noto, trasformano l'ossiemoglobina in metemoglobina.

Ricerche sull'urina. — Dopo somministrazione di sufficiente dose di sostanza, l'urina degli animali, mercè bollitura con acido minerale allungato, presenta un particolare odore ed ha il potere di ridurre la soluzione di Fehling.

C) Pernitrosomentone.

Il pernitrosomentone, che ha servito per le esperienze, fu preparato e messo a mia disposizione dal Rimini.

Come per le precedenti sostanze, l'azione fisiologica del pernitrosomentone fu studiata su diversi animali (rane, piccioni, cavie e conigli).

Esperienze sugli animali a sangue freddo.
(*Azione generale*).

Il farmaco fu introdotto nell'organismo per via respiratoria e delle sierose.

a) Assorbimento per la via respiratoria.

Esperienza I. - *Ore 10,20.* — Una rana esculenta viene messa sotto una campana a respirare i vapori di pernitrosomontone nelle medesime condizioni che per il mentone.

Ore 10,25. — È eccitata, s'aggira attorno di continuo; chiude di tanto in tanto le palpebre e fa movimenti con le zampe anteriori come se volesse togliersi dagli occhi l'irritazione che produce la sostanza.

Ore 10,30. — Si mostra più tranquilla; si presenta un'atonia delle estremità posteriori che, a poco a poco, si estende alle anteriori. Movimenti respiratori molto frequenti.

Digitized by Google

Ore 10,35. — I movimenti volontari sono aboliti; messa sul dorso è incapace di sollevarsi. I movimenti respiratori sono superficialissimi e alquanto intermittenti.

Ore 10,40. — È completamente paralizzata. Non reagisce agli stimoli meccanici; è insensibile al dolore.

Ore 10,45. — Sembra morta; tiene gli arti posteriori leggermente divaricati e distesi; poggia con tutto il ventre sul tavolo. Movimenti respiratori cessati.

Ore 11. — Viene tolta dalla campana, e lasciata all'aria libera.

Ore 12. — Persiste la paralisi. Alle ore 5 pom. la rana è tornata normale.

Esperienza II. - *Ore 9,40.* — Due rane vengono messe sotto la campana nelle medesime condizioni di prima.

Ore 9,45. — Sono discretamente irrequiete, saltano vivacemente qua e là e, appena si solleva la campana, cercano di fuggire.

Ore 9,50. — I movimenti non sono tanto più vivaci, anzi si mostrano alquanto intorpiditi. Messe sul dorso tentano di voltarsi, ma non vi riescono. Respirazione frequente.

Ore 9,55. — Movimenti volontari aboliti. Del pari divengono superficiali ed intermittenti i movimenti respiratori.

Ore 10. — La rana è immobile, con la testa abbassata sul tavolo. Respirazione abolita. Aboliti del pari sono i riflessi.

Ore 10,10. — Si tolgono dalla campana, ad una si apre il torace; il cuore pulsa, si contano 32 pulsazioni. La rana, lasciata intatta, il giorno dopo, è del tutto normale.

b) Assorbimento per via delle sierose.

Esperienza III. - *Ore 3,50.* — Iniezione di $^1|_{10}$ di cc. in un sacco linfatico dorsale.

Ore 3,55. — È vivace, salta energicamente se stimolata, conserva i movimenti volontari, il respiro regolare.

Ore 4. — Incomincia a mostrarsi impigrita; salta male. Messa sul dorso è incapace di sollevarsi. I movimenti riflessi sono lenti e meno perfetti.

Ore 4,2. — È completamente paralizzata. Messa in una vaschetta d'acqua, infatti, non nuota, ma rimane sospesa nell'acqua in completo rilasciamento. I riflessi sono del tutto aboliti. I movimenti respiratori che andarono mano mano scemando, cessano completamente.

Ore 4,10. — Aperto il torace si osservano 18 pulsazioni al 1'.

Durante lo stato di paralisi, tanto i nervi che i muscoli reagiscono abbastanza bene alla corrente elettrica anche de-

Digitized by Google

bole. La paralisi, quindi, affetta i centri nervosi e di ciò può convincersi esperimentando su rane preparate alla Bernard e legando l'aorta addominale.

Esperienza IV - *Ore 2.* — Ad una rana esculenta, del peso di gr. 32, isolo il plesso lombare ed intercetto la circolazione nel treno posteriore, mercè forte legatura fatta al disotto del plesso.

Ore 2,5 — Inietto nel sacco peritoneale $^1|_{10}$ di cc. di pernitrosomentone.

Ore 2,15. — Incomincia un certo indebolimento dei movimenti volontari e di quelli provocati da stimoli.

Ore 5,20. — Si nota una vera paralisi tanto nel treno anteriore che posteriore. I riflessi sono aboliti.

La frequenza dei battiti cardiaci, nel cuore in sito, diminuisce notevolmente, la sistole ventricolare è meno energica, l'arresto del cuore avviene in leggera diastole. Quando, invece di iniettare la sostanza, si isoli accuratamente il cuore dagli altri tessuti con una doccia di carta pergamena, e si lasci cadere su questo qualche goccia di pernitrosomentone, si osserva una distinta variazione sia nella frequenza, sia anche nella forma delle contrazioni cardiache. Il medesimo risultato, si osserva, del pari, col cuore staccato dall'organismo.

Esperienze sugli animali a sangue caldo
(*Azione generale*)

a) Esperienze nei piccioni.

Esperienza V. — Ad un piccione di 400 grammi s'iniettano sotto la cute del petto 2 cc. di pernitrosomentone (ore 8,35 ant.)

Ore 8,50. — L'animale è alquanto irrequieto e cerca di nascondersi.

Ore 9. — È abbastanza abbattuto; l'incesso è poco sicuro e cerca di vincere con sforzi le continue tendenze a cadere.

Ore 9,10. — Rimane immobile; se si stimola per farlo camminare, non vi si riesce perchè barcolla e cade tosto. I riflessi persistono, giacchè pizzicando le le dita, esso scuote le zampe. Necessita però una pressione assai forte; battendolo con una bacchetta i riflessi non si risvegliano.

Ore 10,25. — È del tutto paralizzato; appeso per le zampe non reagisce e rimane immobile come morto. Gettato per l'aria, scendendo non allarga le ali, ma si lascia cadere. Riflesso corneale molto debole. Atti respiratori superficialissimi. Respira a becco aperto.

Digitized by Google

Ore 10,30. — Medesimo stato. Battendo con forza sulle zampe per mezzo di una bacchetta non si ottengono riflessi. Insensibilità dolorifica. L'occhio è chiuso; la respirazione è intermittente.

Ore 4. — L'animale è morto.

b) Esperienze sulle cavie.

Esperienza VI. — Ad una cavia di 480 grammi s'iniettano 2 cc. di pernitrosomentone (ore 2 pom.).

Ore 2,5. — L'animale è vivace e cammina normalmente.

Ore 2,10. — Toccato, cammina, ma trascina un poco gli arti posteriori. e non è più così pronto e vivace come prima.

Ore 2,15 — Barcolla, camminando; cade facilmente; trascina sempre più gli arti posteriori; cerca di fuggire. Si lascia, con facilità, coricare sul dorso.

Ore 2,20. — È paralizzato; pungendolo emette dei gridi; cerca di fuggire, ma barcolla e cade ad ogni sforzo.

Ore 2,25. — La paralisi si va sempre più accentuandosi. Giace su di un fianco in completo rilasciamento. Sensibilità attutita. Respirazione superficialissima. Cuore debolissimo.

Ore 2,30. — Cessa di vivere.

c) Esperienze sui conigli.

Esperienza VII. — Ad un coniglio di gr. 1002 s'iniettano 4 cc. di pernitrosomentone (ore 10,25 ant.).

Ore 11. — È vispo e tranquillo, cammina per la camera senza che venga eccitato.

Ore 11,10. — Non è più così pronto e vivace. Se si sforza a camminare, cammina ondeggiando sulle gambe.

Ore 11,15. — Barcolla sempre più, camminando; cade facilmente; trascina gli arti posteriori. Riflessi mantenuti, ma alquanto ritardati.

Ore 11,30. — È abbandonato sopra sè stesso; pizzicandogli le orecchie reagisce, ma con un po' di ritardo; cerca di alzarsi e camminare, ma barcolla e cade ad ogni sforzo. Respirazione frequente. Emissione di urina e feci.

Ore 11,35. — Paralisi completa; abolizione della sensibilità tattile e dolorifica. Atti respiratori frequentissimi, superficiali, intermittenti. Il cuore pulsa debolmente.

Ore 11,50. — L'animale muore.

Ricerche sul sangue. — Se ad una soluzione diluita di sangue si aggiungono alcune goccie di pernitrosomentone, presto si nota che il colore rosso-chiaro del sangue si converte in gial-

Digitized by Google

liccio. Contemporaneamente si forma un precipitato colorato in rosso-mattone, che man mano si raccoglie in alto. All' esame spettroscopico si osserva un graduale indebolimento delle strie caratteristiche dell'ossiemoglobina sino alla sua scomparsa completa, senza che vengano sostituite da altre bande di assorbimento. Se si tratta una soluzione alcalina di ematina con alcune goccie di pernitrosomentone, la banda caratteristica nel rosso s' indebolisce gradualmente fino alla completa scomparsa. Analogamente, come dimostrò il Rimini (22), agisce, in vitro, il *carone*, a pari condizioni, invece, si mostra inattiva la *pernitrosocanfora* come asseriscono Rimini e Baldoni (23). Allorchè invece si esamini allo spettroscopio il sangue di animale, avvelenato col pernitrosomentone, non si rileva alcuna alterazione; si notano le due bande d'assorbimento dell'ossiemoglobina, come nel sangue normale.

Ricerche sull'urina. — Previa ebollizione con acido solforico diluito, l'urina degli animali, ai quali fu somministrato pernitrosomentone, riduce il liquido di Felhing.

Le sezioni fatte degli animali morti subito in seguito allo avvelenamento, come anche di quelli che sono morti dopo qualche tempo, nulla hanno mostrato di apprezzabile macroscopicamente negli organi interni.

In base alle riferite esperienze, dal punto di vista generale si può ritenere che il quadro fenomenologico per mentone, mentonossima e pernitrosomentone, nelle differenti specie animali, in alcun punto essenziale differisce da quello dato come caratteristico per mentolo.

Quali trasformazioni subiscano nell'organismo il mentone, la mentonossima e ed il pernitrosomentone se ne terrà parola in una prossima nota.

(22) RIMINI. - *Sull'azione fisiologica del carone.* - Rend. della R Accad. dei Lincei, 1901.

(23) RIMINI e BALDONI. - Loc. cit., p. 141.

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI

CONTRIBUTO
ALLA CONOSCENZA DELLA BILE UMANA

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI. — Contributo alla conoscenza della bile umana.

Si possiedono ormai parecchie analisi di bile umana, massime in rapporto alla quantità di sostanze fisse che vi sono contenute. Ma i dati variano molto, oscillando da gr. 1,19 a gr. 3,53 ogni 100 gr. di bile.

Il lavoro più completo sull'argomento è quello dell' Hammarsten (1), il quale ha visto oscillare la cifra delle sostanze fisse da 1,62 a 3,53 per cento.

Studiando col Casciani (2), su una paziente portatrice di una fistola biliare incompleta, l'influenza che le acque di Montecatini, di Karlsbad, il sale di Karlsbad, l'acqua di Uliveto, l'acqua di Fiuggi esercitano sulla quantità della bile, sul suo peso specifico e sulle sostanze fisse e sul punto di congelazione, ebbi l'opportunità di avere a disposizione un discreto materiale e, a base delle predette ricerche, eseguii un'analisi, abastanza completa, della bile secreta.

La paziente, dell'età di 29 anni, degente nell'ospedale di san Giovanni, fu operata, nel decembre del 1901, di colecistotomia per calcoli biliari. Si estrassero 5 calcoli, dei quali uno incuneato nel cistico.

Quando nel marzo 1902 furono cominciate le esperienze, la donna si trovava in buone condizioni fisiche. Essa fu messa a dieta costante per qualità e quantità.

La bile fu, durante tutto il tempo dell' osservazione (dal

(1) Hammarsten. - *Zur Kenntniss der Lebergalle des Menschen.* - Kön. Gesel. der Wissenschaften zu Upsala, 1893.

(2) Casciani. - *Influenza delle acque minerali sull'eliminazione della bile.* - Riforma Medica, An. XVIII, vol. III, pag. 111, 1902.

Digitized by Google

7 marzo al 20 aprile), sempre di colore giallo-oro, fluida, di reazione alcalina.

La quantità giornaliera andava da gr. 253 a 390; il peso specifico oscillò da 1,0104-1,0125 (a 15°); le sostanze fisse variarono da gr. 3,394-3,782. Il punto di congelazione, come constatò anche il Brand (3), subisce lievi oscillazioni da $\Delta = -0{,}55^0$ a $-0{,}56^0$. Di poco variò anche con l'introduzione delle ricordate acque minerali, si ebbe un massimo colle Tamerici $\Delta = -0{,}582^0$, un minimo coll'acqua di Fiuggi $\Delta = -0{,}562^0$.

Per i metodi analitici m'attenni a quanto indica, in special modo, l'Hammarsten (4).

La bile eliminata dal 9-15 aprile e mescolata dà:

Sostanze fisse	3,544	per cento
Acqua	96,456	„
Mucina e sostanze coloranti .	0,4971	„
Sali degli acidi biliari. . .	1,8333	„
Acidi grassi (dai saponi) . .	0,1367	„
Colesterina.	0,1611	„
Lecitina	0,0576	„
Grasso	0,0961	„
Sali solubili	0,6796	„
Sali insolubili.	0,0403	„

Fra le sostanze minerali è il cloruro di sodio che predomina. Si dimostrarono traccie di ferro.

Il costante contenuto in sostanze fisse ed il grado della concentrazione molecolare chiaramente provano che, nel nostro caso, si tratta di una secrezione normale di bile.

(3) Brand. - *Beitrag zur Kenntniss der menschlichen Galle.* - Archiv. f. Physiolog., vol. 90, p. 491, 1902 (*qui è raccolta tutta la bibliografia sull'argomento*).

(4) Hammarsten, l. c.

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI

L'ACIDO FOSFOCARNICO DEI MUSCOLI NELL'AVVELENAMENTO DA VERATRINA

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI. — L'acido fosfocarnico dei muscoli nell'avvelenamento da veratrina.

Data l'azione specifica della veratrina sui muscoli, come si rileva principalmente dalle ricerche di Kölliker (1), Fick e Böhm (2), Kobert (3), Mendelssohn (4), Brunton e Cash (5), Overend (6), Marfori (7), Waller (8), Carvallo e Weiss (9), Ma-

(1) Kölliker. - *Veratrin; physiologische Untersuchunge über die Wirkung einiger Gifte* - Virchow's Arch., p. 257, 1856.

(2) Fick e Böhm. - *Ueber die Wirkungen des Veratrins auf die Muskelfaser* - Verhand. d. phys. med. Gesellsch. in Würzburg, III, p. 198, 1872.

(3) Kobert. - *Ueber den Einfluss verschiedenerpharmakologische Agentien auf die Muskelsubstanz* - Archiv. f. exper. Path. u. Pharmak., vol. XV, p. 22, 1881-82.

(4) Mendelssohn. - *Sur quelques particularités de la courbe de contraction d'un muscle empoisonné par la vératrine* - Soc. d. Biolog., p. 141, 1883.

(5) Brunton and Cash. - *Influence of the heat and cold upon muscle poisoned by veratria* - Journal of Physiol., vol. IV, p. 1, 1883-84.

(6) Overend. - *Ueber den Einfluss des Curare und Veratrins auf die quergestreifte Muskulatur* - Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., vol. XXVI, p. 1, 1889.

(7) Marfori. - *Influence de la vératrine cristallisée sur le contractions des muscles* - Arch. ital. de Biologie, vol. XV, p. 267, 1891.

(8) Waller. - *Effets de la vératrine e de la protovératrine sur les nerfs de la grenouille* - Cinquant. de la Soc. de Biolog., vol. Jubil., p. 347, 1899.

(9) Carvallo e Weiss. - *De l'action de la vératrine sur les muscles rouges et blancs du lapin* - Journal de Physiol. et de Pathol. gen., vol. I, p. 1, 1899. (Vi è una ricca bibliografia sull'argomento).

Digitized by Google

stri (10), Bottazzi (11), e l'influenza che essa esercita sulla loro composizione chimica e sul ricambio materiale, come dimostrarono Fürth (12), Modica (13), Valentin (14), Araki (15), ecc., mi parve degno di studio indagare se la quantità di acido fosfocarnico contenuto nei muscoli venisse modificata negli animali, acutamente e cronicamente avvelenati col ricordato farmaco.

Non farò qui la storia dell'acido fosfocarnico o nucleone, scoperto dal Siegfried (16) fino dal 1893; dirò solo che il nucleone fu dimostrato e dosato, oltre che nei muscoli [Siegfried (17)], compreso il cuore [Balke e Ide (18)], anche nelle urine [Rockwood (19)], nel fegato e nei reni [Balke e Ide (20)],

(10) Mastri. - *Azione della veratrina e della caffeina sulla curva automa tica della fatica muscolare* - Boll. delle Scienze med. di Bologna, an. LXXII, Ser. VIII, v. I, p. 5, 1901.

(11) Bottazzi. - *Ueber die Wirkung des Veratrins und anderer Stoffe auf die quergestreifte, atriale und glatte musculatur* - Arch. f. Anat. und Physiol. (Physiol. Abthlg), p. 377, 1901.

(12) Fürth. - *Ueber die Einwirkung von Giften auf die Eiweisskorper des Muskelplasmas und ihre Beziehung zur Muskelstarre* - Arch f exp. Path. u. Pharm., v. XXXVII, p. 389, 1896.

(13) Modica. - *Le singole forme della rigidità muscolare nei cadaveri e loro cause* - Bullet. R. Accad. med. di Roma, an. XXIV, p. 343, 1898.

(14) Valentin. - *Eudiometrisch-toxikologische Untersuchungen (Fünfte Abtheilung), 3, Veratrin* - Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., vol. VII, p. 193, 1887.

(15) Araki. - *Ueber die Bildung von Milksäure und Glycose im Organismus bei Sauerstoffmangel* (Dritte Mittheilung) - Zeitschr. physiol. Chem., vol. XVI, p. 458, 1892.

(16) Siegfried. - *Ueber ein neu Stikstoffhältige Säure der Muskeln* - Berichte d. K. Säch. Ges. d. Wiss. z. Leipzig, p. 485, 1893.

Idem. - *Ueber Fleischsäure* - Arch. f. Physiol., p, 401, 1894.

Idem. - *Zur Kenntniss des Phosphorfleischsäure* - Zeitschr. physiol. Chem. vol. XXI, p. 360, 1896.

Idem. - *Zur Kenntniss d. Extractivstoff. d. Muskeln.* - Zeitschr. physiol. Chem., p. 523, 1899.

(17) Siegfried. - l. c.

(18) Balke e Ide. - *Quantitative Bestimmung der Phosphorfleischsäure* - Zeitschr. physiol, Chem., vol. XXI, p. 380, 1896.

(19) Rockwood. - Du-Bois Reymond. Arch. f. Physiol., p. 1, 1895.

(20) Balke e Ide. - l. c.

Digitized by Google

nel latte [Siegfried (21)], Wittmaack (22)], nella placenta e nel sangue fetale [Grandis e Sfameni (23)], nella sostanza cerebrale [Panella (24)].

Ricerche comparative dimostrarono, di poi, differenze quantitative fra il nucleone dei muscoli di adulto e quello dei muscoli di neonato [Müller (25)]. Oltre a ciò fu pure studiato il suo modo di comportarsi nel digiuno [Tarozzi (26)], nell'avvelenamento per piombo e mercurio [Benedicenti e Oliaro (27)], ed infine nei disturbi trofici del muscolo, secondari alla recisione del nervo [Benedicenti e Oliaro (28)].

Volli di nuovo, anzi tutto, constatare, entro quali limiti oscillino i valori dell'acido fosfocarnico nei muscoli dei conigli, tenuti in condizioni normali.

Per la determinazione quantitativa del nucleone seguii il metodo di Balke e Ide (29). Mi servii per la distillazione dell'ammoniaca, proveniente dall' azoto totale, dell'apparecchio ideato ed usato dal Rimini (30), che dà ottimi risultati.

Esperienza I. — Coniglio del peso di kg. 1,740, in buone condizioni. Si asportano i muscoli della regione glutea e degli arti posteriori. Si prelevano 130 gr. di muscolo e vengono triturati.

(21) Wittmaack. - *Ueber der Nucleongehalt der Kuh-Frauen und Ziegenmilch* - Zeitschr. physiol. Chem., vol. XXII, p. 567, 1896.

(22) Siegfried. - *Zur Kenntniss des Phosphors in der Frauen-und Kuhmilch* - Zeitschr physiol. Chem., vol. XXII, p. 575, 1896.

(23) Grandis e Sfameni. - (Citato da Panella).

(24) Panella. - *L'acido fosfocarnico nella sostanza cerebrale* - Giornale R. Accad. di Med. di Torino, an. LXV, p. 398, 1902.

(25) Müller. - *Ueber d. Gehalt d. mensch. Musk. an Nucleon* - Zeitschr. physiol. Chem., vol. XXII, p. 561, 1896,

(26) Tarozzi. - *L'acido fosfocarnico dei muscoli nel digiuno* - Giornale R. Accad. dei Med. di Torino, an. LXII, p. 240, 1899.

(27) Benedicenti e Oliaro. - *L'acido fosfocarnico dei muscoli nell'avvelenamento da mercurio e da piombo* - Giorn. R. Accad. di Med. di Torino, anno LXIII, p. 526, 1900.

(28) Idem. - l. c., p. 539.

(29) Balke e Ide. - l. c.

(30) Rimini. - *Il pane e le paste alimentari pei diabetici* - Archivio di Farmacol. e Scienze affini, vol. I, 1902.

Digitized by Google

Azoto totale rinvenuto nel precipitato di carniferrina = gr. 0,0382.
Acido carnico *in toto* = gr. 0,2339.
Acido carnico per mille = 1,799.

Esperienza II. — Coniglio del peso di kg. 2,020. Si asportano e si triturano gr. 125 di muscolo.
Azoto totale = gr. 0,0375.
Acido carnico *in toto* = gr. 0,2296.
Acido carnico per mille = gr. 1,822.

Esperienza III. — Coniglio del peso di kg. 2,540, mantenuto in gabbia per vari giorni. Si prendono 100 gr di muscolo e si triturano.
Azoto totale = gr. 0,0300.
Acido carnico *in toto* = gr. 0,1837.
Acido carnico per mille = gr. 1,837.

Nella tabella (1) che segue, riassumo i dati trovati:

TABELLA I. — **Nucleone nel muscolo normale del coniglio.**

Numero delle esperienze	*Data dell'esperienze*	*Quantità di muscoli* gr.	*Azoto totale* gr.	*Acido carnico* in toto gr.	*Acido carnico per mille* gr.
I	8 marzo 1902	130	0,0382	0,2339	1,799
II	10 aprile »	125	0,0375	0,2296	1,822
III	15 » »	100	0,0300	0,1837	1,837

Si rileva facilmente che i valori ottenuti, circa il nucleone, dai muscoli normali del coniglio, poche oscillazioni subiscono, e lievemente si discostano da quelli trovati da Benedicenti e Oliaro (31)

Ciò posto, in una seconda serie di esperienze ho determinato la quantità di acido fosfocarnico contenuta nei muscoli dei conigli avvelenati in modo acuto e cronico con veratrina.

Preparavo le soluzioni, sciogliendo della veratrina purissima di Merk in soluzione fisiologica di cloruro di sodio, mediante l'aggiunta di qualche goccia di acido cloridrico, e poi vi aggiungeva della soda fino a perfetta reazione neutra.

(31) BENEDICENTI e OLIARO. - l. c., p. 531.

Digitized by Google

A) *Intossicazione acuta.*

Esperienza I. — Ad un coniglio del peso di kg. 1,810, il giorno 5 maggio, s'iniettano sottocutaneamente mg. 2,5 *pro-kilo*, di veratrina. Visse dalle 10 ant. alle 3 pom. Si osservò tutto il quadro fenomenologico proprio della veratrina, così bene descritto dal Lissauer (32).

Su 128 gr. di muscolo si trova:

Azoto totale = gr. 0,0326.

Acido carnico *in toto* = gr. 0,1996.

Acido carnico per mille = gr. 1,559.

Esperienza II. — Il giorno 4 giugno s'iniettano ad un coniglio, del peso di kg. 2,400, mg. 2,5 *pro kilo* di veratrina.

Su 100 gr. di muscolo si ha:

Azoto totale = gr. 0,0198.

Acido carnico *in toto* = gr. 0,1212.

Acido carnico per mille = gr. 1,212.

Esperienza III. — Un coniglio del peso di kg. 2,560 riceve, il giorno 10 giugno, sottocutaneamente mg. 2,5 *pro-kilo* di veratrina.

Gr. 100 di muscolo dànno:

Azoto totale = gr. 0,0231.

Acido carnico *in toto* = gr. 0,1414.

Acido carnico per mille = gr. 1,414.

Esperienza IV. — S'iniettano, il giorno 30 giugno, ad un coniglio del peso di kg. 1,920, mg. 2,5, *pro-kilo*, di veratrina.

La determinazione della carniferrina, data da 100 gr. di muscolo rese:

Azoto totale = gr. 0,0248.

Acido carnico *in toto* = gr. 0,1518.

Acido carnico per mille = gr. 1,518.

(32) Lissauer. - *Untersuchungen ueber die Wirkungen der Weratrumalkaloïdes* - Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., vol. XXIII, p. 36, 1887.

Digitized by Google

Nella tabella (II) che segue riassumo i dati ottenuti in queste quattro esperienze.

TABELLA II. — **Nucleone nel muscolo del coniglio avvelenato acutamente con veratrina.**

Numero delle esperienze	*Data dell'esperienze*	*Quantità di muscoli* gr.	*Azoto totale* gr.	*Acido carnico* in toto gr.	*Acido carnico per mille* gr.
I	5 maggio 1902	128	0,0326	0,1996	1,559
II	4 giugno »	100	0,0198	0,1212	1,212
III	10 » »	100	0,0231	0,1414	1,414
IV	30 » »	100	0,0248	0,1518	1,518

B) *Intossicazione cronica.*

Esperienza I. — Un coniglio, del peso di kg. 1,585, venne sottoposto, dal 30 aprile al 9 maggio, ad una iniezione quotidiana di mg. 1,4, *pro-kilo*, di veratrina. Si notarono, in modo relativo, anche in questo caso i fenomeni dell'intossicazione veratrinica. Quando si sacrificò aveva perduto 120 gr.

L'analisi quantitativa dell'acido fosfocarnico dei muscoli fornì i seguenti dati:

Su gr. 100 di muscoli si ebbe:

Azoto totale = gr. 0,0275.

Acido carnico *in toto* = gr. 0,1684.

Acido carnico per mille = gr. 1,684.

Esperienza II. — Dal giorno 2 maggio al giorno 16 maggio, s'iniettarono quotidianamente mg. 1,4, *pro-kilo* di veratrina ad un coniglio del peso di kg. 1,825. Quando si sacrificò aveva perduto 98 gr.

Gr. 100 di muscolo dànno:

Azoto totale = gr. 0,0283.

Acido carnico *in toto* = gr. 0,1733.

Acido carnico per mille = gr. 1,733.

Digitized by Google

I risultati di queste due esperienze si possono complessivamente riassumere nella tabella (III) che segue:

TABELLA III. — **Nucleone nei muscoli del coniglio avvelenato cronicamente con veratrina.**

Numero delle esperienze	*Data dell'esperienze*	*Quantità di muscoli* gr.	*Azoto totale* gr.	*Acido carnico* in toto gr.	*Acido carnico per mille* gr.
I	30 aprile - 9 mag.	100	0,0275	0,1684	1,684
II	2 mag. - 16 mag.	100	0,0283	0,1783	1,783

Da quanto precede facilmente si deduce come nell'avvelenamento acuto per veratrina la quantità di acido fosfocarnico dei muscoli, rispetto ai dati ottenuti dai muscoli dei conigli normali, sensibilmente diminuisca. Ciò collima colle ricerche di Siegfried (33), stabilenti che nel lavoro muscolare viene consumato dell'acido fosfocarnico, e con quelle di Benedicenti e Oliaro (34).

Nell'avvelenamento cronico, invece, la quantità del nucleone dei muscoli lievemente decresce. Si deve forse a che gli animali ben presto si rianno dall'intossicazione e mangiano la loro razione quotidiana abituale.

Non di meno viene, in parte, sempre più confermata l'idea del Waller (35) che " *nel muscolo, la veratrina, e nel nervo, la protoveratrina, favoriscono i fenomeni d'analisi, opponendosi ai fenomeni di sintesi* ". Circa i processi sintetici, sotto l'influenza della veratrina, sono in corso le relative esperienze.

Constatato ora una diminuzione dell' acido fosfocarnico nel muscolo, per effetto della veratrina, volli vedere, in base alle osservazioni di Siegfried sui prodotti di scissione del nucleone,

(33) SIEGFRIED. - l. c.

(34) BENEDICENTI e OLIARO. - l. c, p. 533-536.

(35) WALLER. - L. c., p. 351.

Digitized by Google

se variasse o no la quantità dell' acido lattico nel sangue di animali veratrinizzati.

Per la preparazione dell'acido lattico dal sangue mi attenni a quanto indicano Gaglio (36), Berlinerblau (37), Morishima (38) e Saito e Katsuyama (39).

Esperienza I. — *14 Giugno 1902.* - Un coniglio, del peso di Kg. 1,820, riceve alle 8 ant., sotto cute, mg. 2,5, *pro-kilo*, di veratrina. Si uccide alle 12 ant., mentre presenta i sintomi più gravi dell'intossicazione.

Per la ricerca e dosaggio dell'acido lattico si presero *gr. 60* di sangue. Si ottennero:

gr. 0,1378 di lattato di zinco (seccato all'aria) = *0,2967* per cento di acido lattico.

Esperienza II. — *30 giugno 1902.* - Ad un coniglio, del peso di kg. 1.302, s'iniettano mg. 2,5 *pro-kilo*, di veratrina, alle 7 ant. Nel colmo dell'intossicazione si uccide (11,5').

Sangue, usato per l'analisi, *gr. 48.*

Si ottennero:

gr. 0,1569 di lattato di zinco (seccato all'aria) = *0.2108* per cento di acido lattico.

Per l'analisi ulteriore, le singole porzioni del sale di zinco furono riunite e più volte purificate, per cristallizzazione.

a) Acqua di cristallizzazione: gr. 0.1722 di sostanza, messa in crogiuolo di platino, e tenuta in stufa a 100°-110°, fino a costanza di peso, diminuì di gr. 0.0222; da ciò si ricava 12,89 per cento di H_2O.

b) Ossido di zinco: La stessa sostanza, dopo la determinazione dell' acqua di cristallizzazione, calcinata fornì un residuo di ZnO di *gr, 0.0497* = 26,58 per cento Zn.

(36) Gaglio. - *Die Milchsäure des Blutes und ihre Ursprungstätten* - Arch. f. Anat. u. Phys. (Phys. Abth.), p. 400, 1886.

(37) Berlinerblau. - *Ueber das Vorkommen der Milchsäure im Blute und ihre Entstehung im Organismus* - Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., vol. XXIII, p. 333, 1887.

(38) Morishima. - Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., vol. XLIII, p. 217, 1899,

(39) Saito e Katsuyama. - *Beiträge zur Kenntniss der Milchsäurebildung im thierischen Organismus beim Sauerstoffmangel* - Zeitschr. physiol. Chem., v. XXXIII, p. 214, 1901.

Digitized by Google

I dati analitici, ed i caratteri fisico-chimici, lasciano senza dubbio riconoscere che il sale di zinco, ritrovato nel sangue di coniglio, intossicato con veratrina, è identico al paralattato di zinco.

Se si paragoni ora l'ottenuto valore in acido lattico del sangue con quello del sangue normale di coniglio (*), si rileva che, nell'intossicamento con veratrina, l'acido lattico, nel sangue, notevolmente si eleva, cioè pienamente collima con le ricerche di Meyer, (40) Morishima (41), Saito e Katsuyama (42), Saiki e Wakayama (43), e completano quelle di Araki (44), che trovò acido lattico e zucchero nell'urina delle rane veratrinizzate, e quelle di Valentin (45), che, nelle rane, sotto l'influenza della veratrina constatò una più ricca eliminazione di CO_2.

Da quanto precede e dai dati ormai raccolti mi pare che sempre più acquisti maggiore peso l'ipotesi, che l'acido lattico sarebbe un prodotto di scissione della sostanza muscolare vivente. E poichè, come osserva il Bottazzi (46), *finchè il muscolo vive questa si rigenera, si può anche intendere il consumo del glicogeno e dello zucchero, che verrebbe impiegato in qualche modo in quella rigenerazione: con che le*

(*) In due conigli (A e B) normali, provenienti dallo stesso parto che i due intossicati con veratrina, e tenuti tutti e quattro, fino al periodo dell'esperimento, alla stessa dieta, trovai, nel coniglio A, in 67 gr. di sangue: gr, 0,0708 di lattato di zinco (seccato all'aria) = 0,0682 °|₀ di acido lattico.

Nel coniglio B, in 89 gr. di sangue si ebbe: gr. 0,1022 di lattato di zinco (seccato all'aria) = 0,0740 °|₀ di acido lattico.

(40) Meyer. - Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., vol. XVII, p. , 1883.

(41) Morishima. - l. c.

(42) Saito e Katsuyama. - l. c.

(43) Saiki e Wakayama. - *Ueber die Wirkung der Kohlenoxyds auf den Kolhensäuregehalt des arteriellen Blutes* - Zeitschr. physiol. Chem., v. XXXIV, p. 96, 1901.

(44) Araki. - l. c.

(45) Valentin. - l. c.

(46) Bottazzi. - *Chimica Fisiologica* - Vol. II, p. 262, 1899

Digitized by Google

due ipotesi avverse, sull' origine dell' acido lattico, si concilierebbero e completerebbero bene.

Conclusioni.

Dall'assieme delle cose riferite, dagli studi fatti e dai risultati delle ricerche si può concludere :

a) che l'acido fosfocarnico varia entro limiti non ampi, per quel che concerne i muscoli del coniglio;

b) che nei muscoli del coniglio, intossicato acutamente con veratrina, l'acido fosfocarnico sensibilmente decresce; in minore grado invece nell'avvelenamento cronico;

c) che l'acido lattico nel sangue di coniglio veratrinizzato, in modo acuto, fortemente aumenta;

d) che l'acido lattico, in modo probabile, si origina dalla spontanea disintegrazione di una sostanza proteica molto labile.

Digitized by Google

Dott. T. JACOANGELI

SUL PUNTO DI CONGELAZIONE DEL LATTE DI VACCA

RICERCHE RELATIVE AL LATTE DI ROMA

Digitized by Google

Digitized by Google

Dott. T. JACOANGELI. — Sul punto di cogelazione del latte di vacca

(Ricerche relative al latte di Roma)

Il latte viene compreso fra i liquidi dell'organismo isotonici al siero sanguigno dell'animale a cui appartiene: il suo punto di congelamento ha un valore costante, o per meglio dire, i suoi limiti d'oscillazione sono molto ristretti. Questi, secondo Dreser (1), che primo s'occupò della loro determinazione, sono compresi, per il latte di vacca fra $0^0,57$-$0^0,55$, cifre che poco si discostano da quelle trovate da Hamburger (2), e Beckmann (3).

Ma l'importanza di stabilire in modo esatto questi limiti, come le svariate condizioni che possono influire sulla concentrazione molecolare del latte, sorse allorquando il metodo crioscopico fu applicato a riconoscerne le alterazioni e sofisticazioni. Beckmann (3) infatti, avendo constatato che l'aggiunta dell'acqua al latte dava degli abbassamenti proporzionali del punto di congelazione, ammise che, dentro dati limiti, la frode dell'annacquamento poteva essere svelata ricorrendo ai saggi crioscopici. E Winter (4), confermando i risultati del Beckmann, propose delle formule colle quali poteva essere calcolata l'acqua aggiunta. Questo concetto fu nuovamente ripreso e, sotto nuovi punti di vista, ulteriormente studiato dallo stesso Hamburger (5). Que-

(1) DRESER. - *Ueber Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Mittel.* - Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. XXIX, p. 303, 1891.

(2) H. J. HAMBURGER. - *Ueber die Bestimmung der osmotischen Spannkraft von physiologischen und pathologischen serösen Flussigkeiten mittelst Gefrierpunkterniedrigung.* - Centralblatt f. Phys., Bd. VII, p. 758, 1893.

(3) E. BECKMANN. - *Beitrage zur Milchanalyse.* - Milchztg., 23, 703, 1894.

(4) I. WINTER. - *Constance du point de congelation de quelques liquides de l'organisme. Appl. à l'analyse du lait.* - Compt. rend. de l'Acad. d Paris, vol. CXXI, p. 696, 1895.

(5) H. J. HAMBURGER. - *Die Gefrierpunktbestimmung der Milch als Mittel, um eine Verdünnung mit Wasser zu entdecken und quantitative zu bestimmen.* - Nederl. Tijdschr. v. Pharm. chem. en Toxikol., vol. VIII, p. 209, 1896.

Digitized by Google

sti, tenendo conto della sensibilità dei termometri adoperati nelle indagini crioscopiche, e basandosi sul valore che rappresenta la media del punto di congelazione del latte di vacca (0^0,561), vide che poteva venir svelata l'aggiunta dell'1 per cento di acqua al latte.

Ma le deviazioni dalla media, riscontrate da Hamburger, essendo abbastanza notevoli (0^0,013 per il limite massimo e 0^0,005 per il limite minimo), nella pratica non poteva con certezza essere scoperto un allungamento minore del 3 per cento.

Della sensibilità del metodo crioscopico applicato alla ricerca della sofisticazione del latte a mezzo dell'acqua, in Italia, si occupò il Carlinfanti (6) il quale estese le esperienze al latte di molti animali. Questi calcolò il coefficiente d'abbassamento del punto di congelazione per il 10 per cento di acqua aggiunta e vide che variava da 0^0,05 a 0^0,065: circa l'utilità pratica del metodo, ammise che non completamente risponde all'intento di riconoscere la bontà del latte, il suo grado di conservazione e l'eventuale annacquamento, presentando quasi gli stessi limiti d'errore degli altri metodi fisici conosciuti.

Una più severa critica al metodo criscopico fu fatta dal Bordas e Genin (7). Questi non credono di poter accettare le conclusioni di Hamburger, fondate sui limiti molto ristretti delle oscillazioni che presenta il punto di congelazione del latte.

Infatti dalle ricerche di questi autori risulta che il punto di congelazione, se si esperimenta sopra un numero grande di vacche e se la mungitura è fatta a completo svuotamento delle mammelle, viene ad esser compreso fra 0^0,44 e 0^0,56. Dato ciò il metodo crioscopico non può rivelare l'aggiunta di piccole quantità di acqua. Questo è il problema di maggiore interesse, poichè se la quantità dell'acqua aggiunta è rilevante, la densità

(6) E. CARLINFANTI. - *La crioscopia applicata all'analisi dei latti.* - Gazzetta chim. ital. 27, I, p. 460, 1896.

(7) BORDAS et GÉNIN. - *Sur le point de congélation du lait de vache.* - Compt. rend. de l'Acad. d. Paris, vol. CXXIII, p. 425, 1896.

ID. ID. - *Sur l'emploi de la cryoscopie dans l'analyse du lait.* - Réponse à une note de M. Winter - Compt., rend. de l'Acad. d. Paris, vol. CXXIV, p. 508, 1896.

Digitized by Google

del latte subisce una notevole modificazione e riesce un dato ugual mente sicuro e di pronta esecuzione.

Nei casi intermedi, l'annacquamento può essere determinato solo da un esame comparativo fra il punto di congelazione del latte sospetto e quello del latte tipo della località che lo fornisce.

Peraltro, talune discordanze sorte fra gli autori circa la costanza del punto di congelazione e sulla determinazione esatta dei limiti di oscillazione, in parte potevano essere attribuite ai metodi usati nelle varie esperienze, alle modalità della mungitura, alla maggiore o minore freschezza del latte, alla stagione e ad altre condizioni che, come l'alimentazione, l'età e la razza, influiscono sulla sua concentrazione molecolare. E di tali circostanze non sempre si tenne il dovuto conto dai vari sperimentatori.

Hamburger (8), che eseguì le ricerche sul latte delle vacche appartenenti alla scuola veterinaria di Utrecht, per primo pone innanzi la questione se la media da lui trovata ($0^0,561$) fosse da ritenersi la stessa per tutte le contrade e soggiunge che tale questione non potrà essere risolta che da un numero esteso d'indagini.

Per quel che riguarda l'influenza delle accennate condizioni sulla composizione chimica del latte, noi possediamo un estesissimo numero di ricerche, dimostranti che la stagione, l'ora del giorno, l'alimentazione, il genere di vita a cui sono sottoposti gli animali, la loro età, razza, ecc., sono in grado di fare notevolmente variare il rapporto fra i suoi componenti.

Considerato il grande vantaggio che deriverebbe dal poter conoscere, almeno con approssimazione, mercè determinazioni crioscopiche, il valore nutritivo del latte, molti autori hanno voluto vedere se esistesse una relazione fra il punto di congelazione e la sua composizione chimica.

Beckmann (9) per primo, ammise che se il punto di congelazione dipende dall'acqua che il latte contiene, non lo è pel contenuto in grasso. Winter (10) invece dimostrò che era impos-

(8) l. c. (vedi nota 5).
(9) l. c. (vedi nota 3).
(10) l. c. (vedi nota 4).

Digitized by Google

sibile di stabilire una relazione col residuo fisso e colla densità, potendo, di fronte alla costanza del punto di congelazione, verificarsi, nei diversi latti, grandi differenze.

La stessa cosa osservò il Carlinfanti per le sostanze proteiche ed il grasso che dal punto di vista della nutrizione rappresentano i componenti più importanti del latte. Ed a consimili conclusioni vennero Bordas e Genin (11), Abati e Bernard (12).

Ma ciò nonostante la questione posta dall'Hamburger meritava di essere non solo accettata, ma anche studiata. Notevoli in proposito sono le osservazioni di Ponsot (13) il quale ammette che se le determinazioni crioscopiche sono scrupolosamente condotte con metodi appropriati, adatti a garantire l'esattezza dei risultati, possono accertare la sofisticazione dell'allungamento, purchè non sia inferiore al 4-5 %. Ponsot, al pari dell'Hamburger, fece rilevare che, nell'applicazione, all'analisi del latte, del metodo crioscopico bisogna tenere conto non del valore medio del punto di congelazione, ma del più alto valore riscontrato per gli animali sani di una determinata regione e che vivano in condizioni diverse.

Già Beckmann (14), occupandosi di verificare la costanza del punto di congelazione del latte, osservò che la media ottenuta in estate non perfettamente corrisponde a quella ottenuta in inverno, e che delle variazioni si verificano nelle stesse ore del giorno. Invece, non erano notevoli le differenze dipendenti dal genere d'alimentazione a cui, nelle diverse stagioni, vengono sottoposti gli animali.

Per quel che riguarda l'influenza della razza possediamo i dati di Bordas e Genin (15). Questi hanno potuto accertare che,

(11) l. c. (vedi nota 7).

(12) ABATI C. BERNARD SOHN. - *Physikalische Eigenschaften der Kuhmilch.* - Biedermann's Centralbl. f. Agriculturchemie, vol. 29, p. 715, 1900.

(13) A. PONSOT. - *Sur la cryoscopie du lait.* - Bull. de la Soc. chim. de Paris, vol. XVII, p. 757, 1897.

(14) E. BECKMANN. - *Ueber die Auwendung neuerer physikalischen Methoden zur Beurtheilung von Milch, Wein, Bier.* - Forschungsberichte über Lebensmittel u. ihre Bezieh. z. Hygiene, 2, p. 367, 1895.

(15) l. c. (vedi nota 7).

Digitized by Google

nel maggior numero dei campioni, si ottiene un valore quasi costante, mentre si verificavano delle oscillazioni molto più estese di quelle notate dai vari autori. Ma queste, non sono le sole condizioni che possono far variare il punto di congelazione del latte; bensì debbono esservi comprese quelle che ne fanno variare la composizione. Fu Hamburger (16) che volle verificare se il punto di congelazione del latte, preso al principio della mungitura, fosse lo stesso di quello ottenuto alla fine. E potè constatare che in principio è meno elevato. Questo fatto interessa qualora, fondandosi sulle medie del punto di congelazione, si voglia applicare la crioscopia per giudicare della genuinità di un latte. Secondo Hamburger, ciò dipende dal maggior contenuto in crema che si riscontra nelle ultime porzioni del latte di una mungitura e che presenta un punto di congelazione più grande del latte scremato. È noto che le più notevoli differenze nella composizione chimica fra la crema ed il latte scremato si riferiscono nelle sostanze che, come il grasso, non esercitano una marcata influenza sulla concentrazione molecolare del latte. Lo zucchero ed i sali si trovano nella crema in quantità quasi uguale che nel latte scremato. E ciò è in relazione col potere che hanno i globuli grassi e la caseina di trascinare, per adesione, una parte delle molecole saline e zuccherine. Il differente punto di congelazione, che si ottiene per il latte al principio od alla fine della mungitura, è da riferirsi alla composizione chimica del latte stesso in queste differenti fasi. I dati analitici che possediamo, variano a seconda delle condizioni in cui viene operata la mungitura e, sopratutto, secondo la quantità del latte che arbitrariamente viene considerata come prima ed ultima porzione. Secondo alcune cifre riportate dal Guareschi (17) si ha che l'ultimo litro della mungitura contiene, rispetto al primo, circa quattro volte più grasso, una quantità minore di zucchero, mentre per la caseina non si riscontrano notevoli differenze.

Koeppe (18), studiando la pressione parziale dei singoli componenti del latte, ha dimostrato che una parte dei sali agiscono

(16) l. c. (vedi nota 5).

(17) GUARESCHI. - Suppl. Encicl. chim., p. 248, 1885-86.

(18) HANS KOEPPE. - *Physikalische Chemie in Medecin.* - Wien, 1900.

Digitized by Google

osmoticamente, ma in forma di molecole neutre, incapaci cioè di condurre la corrente elettrica, quindi probabilmente esistenti sotto forma di molecole organiche.

É noto come in tal caso, l'equilibrio molecolare dei liquidi così costituiti sia poco stabile, e nel caso del latte possiamo ritenere che alcune manipolazioni, come ad esempio la centrifugazione, messa in opera ad ottenere la crema, possa influire sullo stato dissociativo. Infatti, in seguito all'esperienza di Eichloff (19), sappiamo che la centrifugazione è capace d'indurre delle vere modificazioni sulla costituzione chimico-fisica di alcuni componenti del latte e specialmente sulla caseina.

Quindi, la crema ottenuta in tal modo, è da ritenersi alquanto differente da quella avuta col processo di separazione spontanea, mercè il riposo. Ma in tal caso, si va incontro ad eventuali cambiamenti della molecolarità della crema, come del latte per l'alterazione indotta dallo sviluppo dei microrganismi. Winter (20), Carlinfanti (21), Lam (22), videro che la spontanea alterazione del latte ha per risultato l'aumento del valore del punto di congelazione. Questo fatto può essere una sorgente d'errore nell'applicazione del metodo crioscopico all'analisi del latte. Invero nello stabilire le medie del punto di congelazione, non sempre gli autori accennano al tempo trascorso fra la mungitura e la determinazione crioscopica eseguita: molte discordanze quindi probabilmente possono esser riferite alla condizione accennata. Winter (23) ed anche recentemente il Koeppe (24), sulla guida di Hamburger (25), intrapresero delle

(19) R. EICHLOFF. - *Veränderung der fettfreien Trockensubstanz der Milch durch Zentrifugiren.* - Milchztg, 26, 101.

(20) l. c. (vedi nota 4).

(21) l. c. (vedi nota 6).

(22) A. LAM. - *Ueber die Zusammensetzung der Milch.* - Rev. internat. scientif. et popul. d. falsific. denrées alim., 11, p. 38, 1898.

(23) I. WINTER. - *Du point de congélation du lait.* - Réponse à une note de Mssr. Bordas et Génin - Compt. rend. de l'Acad. d. Paris, vol. CXXIII, p. 1298, 1896.

(24) HANS KOEPPE. - *Vergleichende Untersuchungen über den Salzgehalt der Frauen - und Kuhmilch.* - Jahrb. f. Kinderheilk, vol. XLVII, p. 389, 1898.

(25) l. c. (vedi nota 5).

Digitized by Google

esperienze per determinare il punto di congelazione del latte nelle prime ed ultime porzioni di una stessa mungitura: ma i risultati non sempre concordano con quelli dell'Hamburger.

Quindi, allo stato attuale delle nostre conoscenze, si può ritenere che il punto di congelazione è un dato fisico importantissimo il quale non deve trascurarsi allorquando, sotto il punto di vista dell' igiene, si voglia giudicare sulla bontà di un latte. Acquista poi maggior valore quando rappresenta la media del latte della località e siano ben determinati i limiti entro i quali detta media oscilla nelle svariate condizioni accennate. E queste condizioni, specialmente per quel che riguarda il metodo d' allevamento e l' alimentazione, essendo caratteristiche per le vacche della campagna romana, ho voluto eseguire una serie di determinazioni crioscopiche, sul latte da esse fornito e che trasportato in città serve in massima parte al consumo giornaliero. Queste vacche, di razza speciale, pascolano liberamente nelle cosiddette " tenute „ : e vivono costantemente libere all' aperto in tutte le stagioni dell' anno. L' alimentazione è quella naturale del suolo, quindi variabile secondo le stagioni. Raramente, nell' imperversare dell' inverno e nei giorni molto piovosi, si somministra qualche poco di fieno che viene sparso sulle praterie. La mungitura, viene eseguita regolarmente due volte al giorno, all'aperto, dai cosiddetti vaccari, in modo del tutto primitivo. Il latte, come può rilevarsi dall'analisi chimiche di G. Alessi e J. Arata (26), è eccellente. Questi trovarono fino il 16,11 % d'estratto e 6,53 % di grasso.

Le nostre esperienze furono fatte sopra un esteso numero di vacche di proprietà del sig. C. Ferri, pascolanti nella tenuta di Pratalata, distante pochi chilometri da Roma; quindi presentavano le condizioni opportune per il nostro studio.

Una prima serie di ricerche riguardò la determinazione del punto di congelazione del latte fresco, ottenuto dall'intera mungitura, tanto mattutina che serale ed in differenti stagioni. Abbiamo voluto anche constatare le variazioni del punto di congelazione

(26) G. ALESSI e J. ARATA. - *Ricerche ed osservazioni sul latte e sulle vaccherie di Roma.* - Annali dell' Istituto d' Igiene sperimentale della R. Università di Roma, vol. III (nuova serie), fasc. III, 1893.

Digitized by Google

del latte, secondo che proveniva da vacche giovani, di 2° o 3° parto, cui da poco era stato staccato il vitello o da vacche che avevano figliato un numero maggiore di volte o che da vario tempo producevano latte, od erano in nuovo periodo di gestazione. Le prime, dette volgarmente *mongarole*, forniscono naturalmente un prodotto assai migliore di quello delle seconde cosidette *stanche*.

Un'altra serie di ricerche riguarda il punto di congelazione del latte preso nei differenti periodi della mungitura. In alcuni casi, insieme alle determinazioni crioscopiche, si osservò il peso specifico, il contenuto in acqua, grasso e ceneri, per avere dei dati onde stabilire le possibili relazioni. Fin dove è stato possibile, analoghe esperienze vennero praticate su vacche di razza svizzera, allevate in stalla nelle vaccherie urbane e tenute ad alimentazione mista.

I. — **Vacche della campagna romana** (*allevamento brado*).

Punto di congelazione del latte dell'intera mungitura mattutina (*m*) e serale (*s*) in differenti stagioni.

Vacca N.	*Estate*		*Vacca* N.	*Inverno*	
	m Δ	*s* Δ		*m* Δ	*s* Δ
21	0,580	0,580	35	0,580	0,582
22	0,580	0,582	36	0,576	0,580
23	0,580	0,585	37	0,581	0,586
24	0,581	0,582	38	0,577	0,580
25	0,580	0,580	39	0,575	0,574
26	0,582	0,588	40	0,572	0,579
27	0,580	0,578	41	0,568	0,575
28	0,572	5,576	42	0,571	0,570
29	0,591	0,587	43	0,586	0,586
30	0,590	0,592	44	0,590	0,588
31	0,593	0,590	45	0,588	0,592
32	0,589	0,588	46	0,582	0,585
33	0,582	0,584	47	0,580	0,575
34	0,570	0,580	48	0,556	0,568
	0,582	**0,584**		**0,577**	**0,580**

Digitized by Google

II. - **Vacche svizzere** (*allevamento stallino*).

Punto di congelazione del latte dell'intera mungitura mattutina (*m*) e serale (*s*) in differenti stagioni.

Vacca N.	*Estate*		*Vacca N.*	*Inverno*	
	m Δ	*s* Δ		*m* Δ	*s* Δ
1	0,558	0,558	11	0,562	0,566
2	0,559	0,567	12	0,561	0,568
3	0,576	0,586	13	0,566	0,566
4	0,580	0,586	14	0,575	0,570
5	0,553	0,564	15	0,570	0,580
6	0,582	0,580	16	0,553	0,557
7	0,560	0,568	17	0,558	0,556
8	0,567	0,573	18	0,558	0,562
9	0,561	0,575	19	0,579	0,580
10	0,560	0,56[illegible]	20	0,560	0,560
	0,566	**0,572**		**0,564**	**0,566**

Nelle tabelle I e II sono riportati i dati che si riferiscono al punto di congelazione del latte ottenuto dalle due mungiture giornaliere tanto in estate (giugno) che in inverno (decembre).

Come si vede per le vacche brade, mentre non si hanno notevoli differenze nelle medie, i valori dal punto di congelamento sono compresi in limiti diversi. In inverno si hanno oscillazioni più grandi che in estate: infatti d'inverno i limiti sono $0^0,556$-$0^0,590$ per la mungitura mattutina e $0^0,568$-$0^0,592$ per la mungitura serale, mentre che in estate si ha rispettivamente $0^0,570$-$0^0,593$ e $0^0,576$-$0^0,592$. Per le vacche di razza svizzera, allevate in stalle urbane, ciò non si verifica e le medie sono relativamente più basse. Quindi, come si rileva da queste cifre, i risultati sono ben diversi da quelli ottenuti dal Beckmann (27) che trovò la media in estate superiore a quella dell'inverno; e ciò, senza dubbio, deve essere riferito all'alimentazione. Infatti,

(27) l. c. (vedi nota 14).

Digitized by Google

le vacche che fornivano il latte per le esperienze di Beckmann durante l'inverno erano esclusivamente nutrite con foraggio secco e nell'estate con foraggio misto. Ora per le vacche brade, il minimodel contenuto in acqua del foraggio, si ha invece in estate.

Per ciò che riguarda le differenze del punto di congelazione del latte per le diverse ore della giornata, i nostri dati perfettamente concordano con quelli di Hamburger.

Il latte della sera generalmente possiede, ma non sempre, una pressione osmotica un poco più grande che il latte del mattino. Questi fatti vanno messi in relazione colle differenze che si riscontrano nella composizione chimica del latte nelle varie stagioni e nelle diverse ore della giornata, sperimentando sugli stessi animali ed in una stessa località. In proposito ricordiamo i lavori più recenti di Droop-Richmond (28) e di Lam (29).

Nella tabella III sono riportati i dati che riguardano il punto di congelazione del latte di vacche brade, in differente stadio di lattazione, allevate nella stessa tenuta.

Nelle vacche in massima resa lattea, la media è inferiore a quella che si ottiene per le vacche in resa minima, volgarmente dette *stanche*. Per queste, i limiti sono più estesi, essendo compresi fra 0^0,556-0^0,593 mentre per le prime sono fra 0^0,568-0^0,582.

Come di già abbiamo detto, era eziandio importante vedere il comportamento del punto di congelazione nei differenti periodi della mungitura. All'uopo venivano messi a parte i primi 200 cc. del latte proveniente dalla mungitura mattutina. Era facile del pari, stante la pratica acquistata dagli uomini addetti all'azienda, interrompere a tempo la mungitura nel mastello, per raccogliere l'ultime porzioni del latte e che esse risultassero approssimativamente anche di cc. 200. Di dette porzioni si prendeva, dopo rimescolamento, un campione per le determinazioni crioscopiche, ed il rimanente si aggiungeva al latte dell' intera mungitura dal quale si prelevava, allo stesso scopo, un campione. Le esperienze furono ugualmente condotte, nel dicembre, su vacche

(28) Droop u. Reichmond. - *Zusammensetzung von Milch und Milchproducten.* - The Analys, t. XX, p. 54 88 e 93. XXIII, p. 89. XXIV, p. 197.

(29) A. Lam. - *Ueber Zusammensetzung von Stallprobenmilch.* - Rev. internat. scientif. et popul. de falsific. de denrées alim., IX, p. 40.

Digitized by Google

brade, in differente stadio di lattazione, e su vacche di razza svizzera allevate in stalle d'una vaccheria urbana.

III. – **Vacche della campagna romana** (*allevamento brado*).

Punto di congelazione del latte dell'intera mungitura (del mattino) appartenente a vacche in differente stadio di lattazione.

Vacche in massima resa		*Vacche in minima resa*	
Vacca N.	Δ	*Vacca N.*	Δ
21	0,580	29	0,591
22	0,580	30	0,590
23	0,580	31	0,598
24	0,581	32	0,589
25	0,580	33	0,582
26	0,582	34	0,570
27	0,580	43	0,586
28	0,572	44	0,590
35	0,580	45	0,588
36	0,576	46	0,582
37	0,581	47	0,580
38	0,577	48	0,556
39	0,575	—	—
40	0,572	—	—
41	0,568	—	—
42	0,571	—	—
	0,577		**0,582**

I risultati sono riassunti nelle tabelle IV, V e VI. Dato uno sguardo ad esse si vede che il punto di congelazione del latte ottenuto alla fine della mungitura è, salvo eccezioni, più elevato di quello che si ottiene al principio. E ciò collima con quanto ha trovato Hamburger.

Però è da osservare che le eccezioni sono più frequenti per le vacche *stanche* e che le differenze fra i valori crioscopici delle dette porzioni di latte sono più accentuate nelle vacche in stadio di massima resa lattea, in confronto delle *stanche*. Il comportamento dei punti di congelazione del latte, allorchè si

Digitized by Google

esperimentò su vacche di razza svizzera, ad *allevamento stallino*, come si vede nella tabella V, è molto simile a quello che si ha per le vacche *stanche* della campagna romana ad *allevamento brado*.

IV. - **Vacche della campagna romana** (*allevamento brado*).

Punto di congelazione del latte ottenuto al principio e alla fine della mungitura e del latte dell'intera mungitura (del mattino).

(Vacche in massima resa)

Vacca N.	*Principio della mungitura* Δ	*Fine della mungitura* Δ	*Intera mungitura* Δ
21	0,576	0,583	0,580
22	0,571	0,577	0,580
23	0,580	0,582	0,580
24	0,576	0,580	0,581
25	0,570	0,580	0,580
26	0,579	0,585	0,582
27	0,569	0,576	0,580
28	0,567	0,580	0,572
35	0,575	0,575	0,580
36	0,575	0,572	0,576
37	0,576	0,578	0,581
38	0,573	0,579	0,577
39	0,575	0,577	0,575
40	0,568	0,572	0,572
41	0,560	0,573	0,568
42	0,562	0,576	0,571
	0,572	**0,579**	**0,577**

Si è già accennato alle eventuali relazioni esistenti fra punto di congelazione del latte e la sua chimica composizione nonchè alle conclusioni cui, a questo riguardo, sono giunti gli autori. Ho creduto, nelle speciali condizioni d'alimentazione, di vita e di ambiente in cui sono tenute le vacche nella campagna romana, opportuno di notare, a lato dei valori crioscopici, i risultati di alcune determinazioni analitiche, eseguite su latte proveniente da alcune vacche giovani, in stadio di massima resa produttiva.

Digitized by Google

V. - **Vacche della campagna romana** (*allevamento brado*).

Punto di congelazione del latte ottenuto al principio e alla fine della mungitura e del latte dell'intera mungitura del mattino.

(Vacche in minima resa).

Vacca N.	*Principio della mungitura* Δ	*Fine della mungitura* Δ	*Intera mungitura* Δ
29	0,576	0,582	0,591
30	0,586	0,585	0,590
31	0,577	0,570	0,598
32	0,585	0,586	0,589
33	0,568	0,580	0,582
34	0,556	0,545	0,570
43	0,580	0,582	0,586
44	0,560	0,565	0,590
45	0,562	0,565	0,588
46	0,580	0,580	0,582
47	0,566	0,565	0,580
48	0,556	0,558	0,556
	0,571	**0,572**	**0,583**

VI. - **Vacche svizzere** (*allevamento stallino*).

Punto di congelazione del latte ottenuto al principio e alla fine della mungitura e del latte dell'intera mungitura del mattino.

Vacca N.	*Principio della mungitura* Δ	*Fine della mungitura* Δ	*Intera mungitura* Δ
49	0,560	0,560	0,562
50	0,550	0,562	0,563
51	0,562	0,563	0,566
52	0,568	0,573	0,580
53	0,560	0,564	0,562
54	0,550	0,551	0,557
55	0,546	0,552	0,558
56	0,565	0,555	0,565
57	0,578	0,578	0,580
58	0,548	0,557	0,562
	0,559	**0,561**	**0,565**

Digitized by Google

VII. - **Vacche della campagna romana** (*allevamento brado*).

Punto di congelazione, peso specifico e dati analitici del latte ottenuto al principio e alla fine della mungitura e del latte dell'intera mungitura del mattino.

(Vacche giovani in stadio di massima resa).

Determinazioni	*Vacca N. 59*			*Vacca N. 60*			*Vacca N. 61*			*Vacca N. 62*		
	Principio della mungitura	*Fine della mungitura*	*Intera mungitura*	*Principio della mungitura*	*Fine della mungitura*	*Intera mungitura*	*Principio della mungitura*	*Fine della mungitura*	*Intera mungitura*	*Principio della mungitura*	*Fine della mungitura*	*Intera mungitura*
Punto di congelazione.	0,575	0,582	0,578	0,564	0,582	0,572	0,563	0,570	0,572	0,576	0,585	0,588
Peso specifico a 15° C.	1032	1033	1032	1033	1032	1032	1032	1029	1032	1032	1030	1031
Acqua	88,16	84,62	85,73	87,19	80,15	84,98	88,44	85,77	86,88	89,90	86,61	85,47
Estratto.	11,84	15,38	14,27	12,81	19,85	15,02	11,56	14,23	13,12	10,10	13,39	14,53
Grasso.	2,68	5,80	5,42	3,36	8,82	6,45	2,81	6,78	4,05	2,10	7,22	5,23
Ceneri	0,93	0,70	0,74	0,88	0,78	0,89	1,02	0,93	0,79	0,81	0,73	0,76

Digitized by Google

VIII. - **Vacche della campagna romana** (*allevamento brado*).

Punto di congelazione del latte intero e scremato dell'intera mungitura mattutina e delle prime ed ultime porzioni della stessa.

Vacca N.	*Campioni esaminati*	*Latte intero*		*Latte scremato*
		Δ	*Grasso per cento*	Δ
63	Principio della mungitura	0,573	3,1	0,570
	Fine » »	0,580	5,7	0,576
	Intera »	0,586	5,6	0,575
64	Principio » »	0,565	5,5	0,564
	Fine » »	0,580	8,3	0,560
	Intera »	0,586	6,8	0,578
65	Principio » »	0,570	2,5	0,570
	Fine » »	0,580	8,0	0,565
	Intera »	0,578	5,4	0,566
66	Principio » »	0,562	3,7	0,560
	Fine » »	0,570	7,6	0,558
	Intera »	0,571	5,5	0,564

Riportiamo nelle tabelle VII e VIII i risultati delle esperienze in proposito. Come si vede, non esiste relazione, nè spiccata nè costante, fra il punto di congelazione e la densità del latte. Anche per il latte dell'intera mungitura non si osserva una ben stabilita relazione fra il punto di congelazione ed il contenuto in estratto e grasso. Invece l'aumento costante della pressione osmotica, alla fine della mungitura, rispetto al latte ottenuto al principio, è seguito da analoghe ascensioni delle cifre dell'estratto e del grasso. Le ceneri seguono un andamento opposto.

Uguali determinazioni, eseguite su latte ottenuto al principio ed alla fine della mungitura e proveniente da vacche di razza svizzera tenute in stalla ad alimentazione mista, prevalentemente erbacea, hanno dato i risultati riassunti nella tabella che segue.

Digitized by Google

IX. - **Vacche svizzere** (*allevamento stallino*).

Punto di congelazione, peso specifico e dati analitici del latte ottenuto al principio ed alla fine di una stessa mungitura.

Vacca N.	*Campioni esaminati*	Δ	*Peso specifico*	*Acqua per cento*	*Estratto per cento*	*Grasso per cento*	*Cenere per cento*
49	principio	0,560	1034	90,32	9,68	0,58	0,83
	fine	0,560	1030	84,75	15,25	6,06	0,78
50	principio	0,550	1033	88,19	11,81	—	0,80
	fine	0,562	1031	87,42	12,58	3,08	0,73
51	principio	0,562	1035	87,58	12,42	3,69	0,74
	fine	0,563	1033	86,01	13,99	5,33	0,76
52	principio	0,568	1032	84,75	15,25	6,33	0,76
	fine	0,573	1031	83,24	16,76	7,20	0,80
53	principio	0,560	1033	88,75	11,25	2,49	0,82
	fine	0,564	1030	85,07	14,93	6,20	0,76
54	principio	0,550	1035	90,12	9,88	0,93	0,92
	fine	0,551	1032	87,01	12,99	3,72	0,75
55	principio	0,546	1036	90,25	9,75	0,67	—
	fine	0,552	1030	87,78	12,22	3,22	0,73
56	principio	0,565	1036	88,12	11,88	—	0,80
	fine	0,555	1032	83,80	16,20	6,76	—
57	principio	0,578	1032	84,88	15,12	—	0,71
	fine	0,578	1029	81,84	18,16	9,15	0,69
58	principio	0,548	1036	90,23	9,77	—	0,79
	fine	0,557	1030	85,19	14,81	5,73	0,69

Digitized by Google

Nell'insieme, l'andamento generale delle cifre è perfettamente in armonia con quanto si osserva fra le vacche *brade* di razza romana.

I rapporti però sono meno costanti e rappresentati da valori meno elevati. Le differenze fra i punti di coagulazione del latte ottenuto al principio e alla fine della mungitura non sono molto marcate e sono paragonabili a quelle che si vanno sperimentando su vacche *stanche* brade.

Dall'assieme delle ricerche e dei risultati ottenuti, mi credo autorizzato a fare le seguenti conclusioni:

1) Il valore medio dell'abbassamento del punto di congelazione del latte proveniente da vacche *brade* della campagna romana è $0^0,581$. I limiti d'oscillazione sono $0^0,556$-$0^0,590$.

2) La media, in estate, è di poco più elevata di quella dell' inverno. I valori ottenuti sono rispettivamente $0^0,583$ e $0^0,579$.

3) La mungitura della sera fornisce un latte di pressione osmotica alquanto più elevata di quella del latte del mattino. Infatti la media nel primo e nel secondo caso è $0^0,582$ e $0^0,579$.

4) La media del punto di congelazione del latte proveniente da vacche giovani, in stadio di massima resa lattea, è inferiore a quella del latte prodotto da vacche cosidette *stanche*.

5) Nelle prime, il latte della fine della mungitura in genere, ha una pressione osmotica maggiore di quella che si ottiene al principio. I volori medi rispettivamente ottenuti sono $0^0,579$ e $0^0,572$. Nelle vacche *stanche*, nel complesso, si verifica lo stesso fatto, ma con maggiori eccezioni e le differenze sono meno sensibili.

6) Per le vacche *stallne* di razza svizzera, il valore medio dell'abbassamento del punto di congelazione è $0^0,567$. I limiti di oscillazione sono $0^0,553$-$0^0,586$.

7) Per dette vacche, la differenza per la media in estate e quella in inverno poco discosta da quella riscontrata nel latte proveniente dalle vacche *brade*. Lo stesso può dirsi per le medie riguardanti il latte delle due mungiture giornaliere come anche per quelle riferentesi alle differenti porzioni di una stessa mungitura.

Digitized by Google

8) Esiste una relazione costante fra il punto di congelazione e le cifre dell'estratto, del grasso e delle ceneri del latte proveniente da vacche *brade* giovani nel periodo di massimo rendimento latteo. Tale relazione non si verifica nè così netta, nè così costante per il latte che si ottiene dalle vacche *stallíne* di razza svizzera.

Digitized by Google

Dott. A. BONANNI

SULL'ORIGINE DEL GRASSO NELL'AVVELENAMENTO DA PULEGONE

Digitized by Google

Digitized by Google

I fatti, veramente importanti, messi in luce dalle ricerche di Rosenfeld (1), di Daddi (2), di Kraus e Sommer (3), di Orgler (4), di Cavazza (5), e di Lusena (6), parlano chiaramente a favore della tesi che il grasso degenerativo, quale conseguenza di alterazioni di circolo, o di processi infettivi o tossici, sia di origine, prevalentemente, infiltrativa.

Per portare un contributo in questa questione, tanto dibattuta, ho voluto indagare non solo il comportarsi del contenuto lecitinico del fegato, dei reni e del cuore, ma anche le eventuali modificazioni che subisce il peso totale dell'estratto etereo e della colesterina nella linfa e nel sangue degli animali intossicati con pulegone, che, come hanno dimostrato Falk (7)

(1) Rosenfeld. - *Giebt es eine fettige Degeneration?* Verhandl. d. Kongres für innere Medicin in Berlin, 1897.

(2) Daddi. - *Sull'origine del grasso nell'avvelenamento da fosforo.* — Lo Sperimentale, anno LIII, p. 215, 1898.

(3) Kraus e Sommer. - *Ueber Fettwanderung bei Phosphorintoxikation.* — Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. vol. II, p. 88, 1902.

(4) Orgler. - *Ueber den Fettgehalt normaler und in regressiver metamorphose befindlicher Tymusdrüsen.* — Virchow's Arch., vol. CLXVII, p. 310, 1902.

(5) Cavazza. - *Contributo alla dottrina della degenerazione grassa.* — Policlinico, vol. X-M, p. 137, 1903 (Vi è una ricca bibliografia sull'argomento).

(6) Lusena. - *Sul contenuto lecitinico del fegato, dei reni e del cuore nella degenerazione adiposa sperimentale.* — Lo Sperimentale, anno LVII, pagina 29, 1903.

(7) Falk. - *Ueber Oleum Pulegii.* — Therap. Monatshefte, vol. IV, pagina 448, 1890.

Digitized by Google

e Lindemann (8), causa, nei parenchimi, una spiccata degenerazione grassa.

Volli di nuovo, anzitutto, constatare entro quali limiti oscillasse la quantità percentuale della lecitina nel fegato, nei reni e nel cuore dei conigli e dei cani in condizioni normali. Sperimentai sempre su animali digiuni da due o tre giorni. Per la determinazione quantitativa della lecitina, seguii il metodo di Hefter (9). Su una parte aliquota dei varii organi determinai la quantità di acqua e di residuo secco.

Esperienza I. — Coniglio del peso di kg. 1,150, in buone condizioni, digiuno da due giorni. Si uccide per dissanguamento. Il fegato s'isolava completamente dagli organi vicini, si liberava dalla cistifellea, si asciugava con cura con carta bibula, quindi si pesava. I reni furono pesati senza capsula adiposa. Il cuore veniva pesato dopo che le sue cavità erano aperte ed asciugate. Gli organi quindi erano finamente sminuzzati.

a) *Fegato.* — Residuo secco. . . . . gr. 12,80.
Lecitina per cento di fegato . . . . 2,123.
» » di residuo secco. 5,94.

b) *Reni.* — Residuo secco . . . . . gr. 1,43.
Lecitina per cento di reni . . . . 2,283.
» » di residuo secco . . 12,72.

c) *Cuore.* — Residuo secco . . . . . gr. 0,64.
Lecitina per cento di cuore. . . . . 1,268.
» » di residuo secco . . 6,02.

Esperienza II. — Coniglio del peso di kg. 0,920. È digiuno da due giorni.

a) *Fegato.* — Residuo secco . . . . . gr. 15,52.
Lecitina per cento di fegato. . . . 1,648.
» » di residuo secco . 4,89.

b) *Reni.* — Residuo secco. . . . . gr. 1,75.
Lecitina per cento di reni . . . . . 2,240.
» » di residuo secco . 12,45.

c) *Cuore.* — Residuo secco . . . . . gr. 0,59.
Lecitina per cento di cuore . . . . 1,568.
» » di residuo secco . 7,54.

(8) Lindemann. - *Ueber die Wirkungen des Oleum Pulegii.* — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., vol. XLII, 1899.

(9) Hefter. - *Das Lecithin in der Leber und sein Verhalten bei der Phosphorvergiftung.* — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol, vol. XXVIII, pag. 9, 1891.

Digitized by Google

Esperienza III. — Coniglio del peso di kg. 1,350, digiuno da due giorni.

a) *Fegato.* — Residuo secco . . . . . gr. 13,22.
Lecitina per cento di fegato . . . 1,517.
» » di residuo secco 6,29.

b) *Reni.* — Residuo secco . . . . . gr. 1,48.
Lecitina per cento di reni. . . . . 1,759.
» » di residuo secco . 9,79.

c) *Cuore.* — Residuo secco . . . . . gr. 0,68.
Lecitina per cento di cuore . . . . 1,980.
» » di residuo secco . 9,37.

Esperienza IV. — Cane del peso di kg. 8,022, digiuno da tre giorni.

a) *Fegato.* — Residuo secco . . . . . gr. 68,51.
Lecitina per cento di fegato . . . 2,22.
» » di residuo secco. 8,42.

b) *Reni.* — Residuo secco. . . . . gr. 5,22.
Lecitina per cento di reni . . . . . 1,92.
» » di residuo secco . 10,80.

Esperienza V. — Cane del peso di kg. 10,337, digiuno da tre giorni.

a) *Fegato.* — Residuo secco. . . . . gr. 87,90.
Lecitina per cento di fegato . . . 2,15.
» » di residuo secco 7,16.

b) *Reni.* — Residuo secco . . . . . gr. 10,28.
Lecitina per cento di reni . . . . . 2,18.
» » di residuo secco . 11,66.

Esperienza VI. — Cane del peso di gr. 9,231. È digiuno da due giorni

a) *Fegato.* — Residuo secco . . . . . gr. 77,56.
Lecitina per cento di fegato. . . . 2,38.
» » di residuo secco 8,32.

b) *Reni.* — Residuo secco . . . . . gr. 9,02.
Lecitina per cento di reni . . . . . 1,14.
» » di residuo secco . 5,93.

Nelle tabelle (I-II-III) che seguono riassumo i dati trovati;

Digitized by Google

TAB. I. - *A*) **Fegato.**

Numero delle esperienze	*Animale*	*Peso dell'animale gr.*	*Peso del fegato gr.*	*Residuo secco del fegato gr.*	*Acqua gr.*	*Rapporto per cento del peso totale*	*Lecitina gr.*	*Lecitina per cento di fegato*	*Lecitina per cento di residuo secco*
I	Coniglio	1150	35,84	12,80	23,04	3,12	0,761	2,123	5,94
II	»	924	46,02	15,52	30,50	4,98	0,759	1,648	4,89
III	»	1350	54,82	13,22	41,60	4,06	0,832	1,517	6,29
IV	Cane	8022	260,00	68,51	191,49	3,24	5,77	2,220	8,42
V	»	10337	293,00	87,90	101,51	2,83	6,30	2,150	7,16
VI	»	9231	277,00	77,56	199,44	3,00	6,45	2,330	8,32

TAB. II. - *B*) **Rene.**

Numero delle esperienze	*Animale*	*Peso dell'animale gr.*	*Peso dei reni gr.*	*Residuo secco dei reni gr.*	*Acqua gr.*	*Rapporto per cento del peso totale*	*Lecitina gr.*	*Lecitina per cento di reni*	*Lecitina per cento di residuo secco*
I	Coniglio	1150	7,98	1,43	6,55	0,69	0,182	2,283	12,72
II	»	924	9,75	1,75	8,00	1,05	0,218	2,240	12,45
III	»	1350	8,24	1,48	6,76	0,61	0,145	1,759	7,79
IV	Cane	8022	29,00	5,22	23,78	0,36	0,564	1,920	10,80
V	»	10337	55,00	10,28	44,72	0,53	1,199	2,180	11,66
VI	»	9231	47,00	9,02	37,98	0,52	0,535	1,140	5,93

TAB. III. - *C*) **Cuore.**

Numero delle esperienze	*Animale*	*Peso dell'animale gr.*	*Peso del cuore gr.*	*Residuo secco del cuore gr.*	*Acqua gr.*	*Rapporto per cento del peso totale*	*Lecitina gr.*	*Lecitina per cento di cuore*	*Lecitina per cento di residuo secco*
I	Coniglio	1150	3,04	0,64	2,40	0,26	0,0385	1,268	6,02
II	»	924	2,84	0,59	2,25	0,31	0,0445	1,566	7,54
III	»	1350	3,22	0,68	2,54	0,24	0,0637	1,980	9,37

Digitized by Google

Si rileva facilmente che i valori ottenuti, circa il contenuto licitinico dei parenchimi esaminati del coniglio e del cane, in condizioni normali, poche oscillazioni subiscono e lievemente si discostano da quelli trovati da Hefter (10), Carbone (11), Lusena (12)).

Ciò posto, in una seconda serie di esperienze ho determinato la quantità di licitina contonuta nel fegato, nei reni e nel cuore dei conigli e dei cani avvelenati in modo acuto con pulegone.

Esperienza I. — Ad un coniglio del peso di kg. 2,010, il 2 nov. 1902. s' iniettano sottocutaneamente cc. 2 di pulegone. Si osservò tutto il quadro fenomenologico proprio del pulegone, ed alla sezione si rinvennero le note alterazioni, così bene e dettagliatamente descritte dal Lindemann (13).

a) *Fegato* —	Residuo secco	gr. 16,20
	Lecitina per cento di fegato	2,25
	» » di residuo secco .	8,44
b) *Reni.* —	Residuo secco	gr. 2,38
	Lecitina per cento di reni	1,65
	» » di residuo secco . .	9,15
c) *Cuore.* —	Residuo secco	gr. 1,07
	Lecitina per cento di cuore	2,08
	» » di residuo secco . .	9,91

Esperienza II. — Il giorno 6 novembre s' iniettano ad un coniglio, del peso di kg. 1,404 cc. 2 di pulegone.

a) *Fegato.* —	Residuo secco	gr. 13,50
	Lecitina per cento di fegato	1,78
	» » di residuo secco .	5,35
b) *Reni.* —	Residuo secco	gr. 1,87
	Lecitina per cento di reni	2,30
	» » di residuo secco .	12,83
c) *Cuore.* —	Residuo secco	gr. 0,79
	Lecitina per cento di cuore	1,83
	» » di residuo secco .	8,94

(10) Hefter. - l. c., p. 102-103.

(11) Carbone. - *Sull'origine del grasso nei processi degenerativi.* — Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino, anno LIX. pag. 271-272, 1896.

(12) Lusena. - l. c., p. 40-41.

(13) Lindemann. - l. c.

Digitized by Google

Esperienza III. — Un coniglio del peso di kg. 0,988 riceve il giorno 12 novembre, sottocutaneamente cc. 2 di pulegone.

a) *Fegato.* — Residuo secco . . . . . gr. 8,22
Lecitina per cento di fegato 1.47
» » di residuo secco . 5,86

b) *Reni.* — Residuo secco . . . . . gr. 1,61
Lecitina per cento di reni 1,89
» » di residuo secco . 10,43

c) *Cuore.* — Residuo secco . . . . . gr. 0,56
Lecitina per cento di cuore 1,22
» » di residuo secco . . 5,83

Esperienza IV. — S'iniettano, il giorno 15 novembre, ad un cane del peso di kg. 8,304, cc. 8 di pulegone.

a) *Fegato.* — Residuo secco . . . . . gr. 87,90
Lecitina per cento di fegato . . . 2,27
» » di residuo secco . 7,04

b) *Reni.* — Residuo secco . . . . . gr. 9,55
Lecitina per cento di reni 1,19
» » di residuo secco . . 5,68

Esperienza V. — Ad un cane del peso di kg. 11,228 s'iniettano, il 19 novembre, cc. 10 di pulegone.

a) *Fegato.* — Residuo secco . . . . . gr. 88,48
Lecitina per cento di fegato . . . 2,41
» » di residuo secco. . 8,60

b) *Reni.* — Residuo secco . . . . . gr. 10,95
Lecitina per cento di reni 2,06
» » di residuo secco . . 11,19

Esperienza VI. — S'iniettano 9 cc. di pulegone ad un cane del peso di kg. 10,048, il 22 novembre 1902.

a) *Fegato.* — Residuo secco . . . . . gr. 78,52
Lecitina per cento di fegato . . . 2,24
» » di residuo secco . 8,73

b) *Reni.* — Residuo secco . . . . . gr. 11,52
Lecitina per cento di reni 2 11
» » di residuo secco . . 11,71

Esperienza VII. — Un cane del peso di kg. 11,093 riceve sotto cute, cc. 10 di pulegone, il 26 novembre 1902.

a) *Fegato.* — Residuo secco . . . . . gr. 83,70
Lecitina per cento di fegato 2,31
» » di residuo secco . 8,55

b) *Reni.* — Residuo secco . . . . . gr. 15,39
Lecitina per cento di reni 1,98
» » di residuo secco . . 10,42

Nelle tabelle (IV, V, VI) che seguono, riassumo i dati ottenuti in queste sette esperienze.

Digitized by Google

TAB. IV. - *A*) **Fegato.**

Numero delle esperienze	Animale	Peso dell'animale gr.	Peso del fegato gr.	Residuo secco del fegato gr.	Acqua gr.	Rapporto per cento del peso totale	Lecitina gr.	Lecitina per cento di fegato	Lecitina per cento di residuo secco
I	Coniglio	2010	60,80	16,20	44,60	3,02	1,368	2,25	8,44
II	»	1404	40,60	15,50	27,10	2,89	0,723	1,78	5,35
III	»	988	32,90	8,22	24,68	3,38	0,482	1,47	5,86
IV	Cane	8304	273,00	87,90	205,10	3,28	6,190	2,27	7,04
V	»	11228	316,00	88,48	227,52	2,81	7,610	2,41	8,60
VI	»	10048	302,00	78,52	223,48	3,01	6,760	2,24	8,73
VII	»	11093	310,00	83,70	226,30	2,79	7,160	2,31	8,55

TAB. V. - *B*) **Rene.**

Numero delle esperienze	Animale	Peso dell'animale gr.	Peso dei reni gr.	Residuo secco dei reni gr.	Acqua gr.	Rapporto per cento del peso totale	Lecitina gr.	Lecitina per cento di reni	Lecitina per cento di residuo secco
I	Coniglio	2010	13,22	2,38	10,84	0,66	0,218	1,65	9,65
II	»	1404	10,43	1,87	8,56	0,74	0,240	2,30	12,83
III	»	988	8,95	1,61	7,34	0,91	0,168	1,89	10,43
IV	Cane	8304	49,00	9,55	39,45	0,59	0,543	1,19	5,68
V	»	11228	59,50	10,95	48,55	0,52	1,226	2,06	11,19
VI	»	10048	64,00	11,52	52,48	0,63	1,350	2,11	11,71
VII	»	11093	81,00	15,39	65,61	0,73	1,604	1,98	10,42

TAB. VI. - *C*) **Cuore.**

Numero delle esperienze	Animale	Peso dell'animale gr.	Peso del cuore gr.	Residuo secco del cuore gr.	Acqua gr.	Rapporto per cento del peso totale	Lecitina gr.	Lecitina per cento di cuore	Lecitina per cento di residuo secco
I	Coniglio	2010	5,09	1,07	4,02	0,25	0,106	2,09	9,91
II	»	1404	3,80	0,79	3,01	0,27	0,069	1,84	8,94
III	»	988	2,68	0,56	2,12	0,27	0,033	1,22	5,83

Digitized by Google

Risulta dunque che nell'avvelenamento acuto per pulegone la quantità di lecitina nel fegato, nei reni e nel cuore, rispetto ai dati ottenuti, per gli stessi parenchimi, negli animali normali, insensibilmente varia; i lievi aumenti o le piccole diminuzioni dovendosi ascrivere a pure oscillazioni fisiologiche.

Ciò posto, ad esempio del Daddi (13), volli determinare se veramente esistesse un trasporto di grasso dal tessuto adiposo agli organi, ai tessuti degli animali acutamente intossicati con pulegone. A tale scopo indagai le modificazioni che subisce il peso totale dell'estratto etereo e della colesterina nella linfa,

TAB. VII.

Numero d'ordine	Peso dell'animale	Durata del digiuno	Quantità di pulegone iniettato	Peso estratto etereo in 100 gr. di linfa normale	Colesterina in 100 gr. di linfa normale	Peso estratto etereo meno quello della colesterina	I ora estratto etereo	Colesterina	Peso estratto etereo meno quello della colesterina	II ora
	kg.		cc.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	g
I	13,458	3 giorni	—	0,5234	0,0231	0,5003	—	—	—	0,4
II	18,220	2 »	10	0,4538	0,0099	0,4439	—	—	—	0,5
III	12,350	3 »	»	0,2598	0,0335	0,2265	—	—	—	0,4
IV	15,920	3 »	»	0,3379	0,0254	0,3125	0,4008	0,0298	0,3710	0,5

TAB. VIII.

Numero d'ordine	Peso dell'animale	Durata del digiuno	Quantità di pulegone iniettato	Peso estratto etereo in 100 gr. di sangue normale	Colesterina in 100 gr. di sangue normale	Peso estratto etereo meno quello della colesterina	II ora estratto etereo	Colesterina	Peso estratto etereo meno quello della colesterina	IV ora
	kg.		cc.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	g
I	10,400	3 giorni	—	0,4289	0,0194	0,4095	0,3548	0,0142	0,3406	0,3
II	18,220	2 »	10	0,5589	0,0295	0,5294	0,4235	0,0302	0,3933	0,3
III	15,920	3 »	»	0,3482	0,0789	0,2693	0,2835	0,0569	0,2266	0,3
IV	16,239	3 »	»	0,5923	0,0588	0,5335	0,8280	0,0690	0,7590	0,7

(13) DADDI. - l. c.

(14) DORMEYER. - *Die quantitative Bestimmung von Fett in thierischen Organen.* — Vörläuf. Mitt. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol., vol. LXV, 1895.

IDEM. - *Die quantitative Bestimmung von Fetten, Seifen und Fettsäuren in thierichen Organen.* — Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol., vol. LXV, 1896.

Digitized by Google

determinandolo di due in due ore dopo l'avvelenamento e paragonandolo con quello della linfa normale. Le stesse ricerche furono fatte sul sangue. I cani erano tenuti digiuni e poi intossicati.

Il peso totale dell'estratto etereo fu ottenuto a mezzo del metodo di Dormeyer (14). Si determinò la quantità di colesterina secondo il metodo di Obermüller (15), tenendo conto delle modificazioni suggerite dal Ritter (16), che danno il mezzo di ottenere un prodotto abbastanza puro.

Trascrivo i dati ottenuti nelle tabelle (VII, VIII) che seguono.

TAB. VII.

Colesterina	*Peso estratto etereo meno quello della colesterina*	*IV ora estratto etereo*	*Colesterina*	*Peso estratto etereo meno quello della colesterina*	*VI ora estratto etereo*	*Colesterina*	*Peso estratto etereo meno quello della colesterina*	*VIII ora estratto etereo*	*Colesterina*	*Peso estratto etereo meno quello della colesterina*
r.	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*
)192	0,4178	0,3782	0,0142	0,3640	0,4019	0,0172	0,3847	0,3057	0,0111	0,3048
)312	0,576	0,6922	0,0882	0,6540	0,7340	0,0450	0,6890	0,8000	0,0598	0,7402
)408	0,4312	0,5891	0,0498	0,5393	0,6442	0,0508	0,5934	0,7030	0,0620	0,6410
)350	0,4932	0,6528	0,0401	0,6127	0,7108	0,0508	0,6600	0,7620	0,0549	0,7071

TAB. VIII.

Colesterina	*Peso estratto etereo meno quello della colesterina*	*VI ora estratto etereo*	*Colesterina*	*Peso estratto etereo meno quello della colesterina*	*VIII ora estratto etereo*	*Colesterina*	*Peso estratto etereo meno quello della colesterina*	*Osservazioni*
gr.	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	*gr.*	
),0089	0,2993	0,2728	0,0078	0,2650	perduto	—	—	condotto torac. integro
),0201	0,2825	0,2258	0,0180	0,2078	0,1854	0,0139	0,1715	si toglie la linfa
),0609	0,2673	0,2051	0,0358	0,1693	0,1582	0,0282	0,1300	Id.
),054	0,6808	0,7882	0,0598	0,7284	0,5600	0,0428	0,5180	condotto torac. integro

(15) OBERMÜLLER. - *Weitere Beiträge zur Bestimmung des Cholesterins.* — Zeitsch. f. physiol. Chemie, vol. XVI, p. 148-151, 1892.

(16) RITTER. - *Ueber die Methoden, die zur Abscheidung der Cholesterine aus den Fetten und zu ihrer quantitativen Bestimmung verwendbar.* — Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. XXXIV, pag. 430, 1902.

Digitized by Google

Si rileva facilmente che nell'
gone si riscontra, per lo più, r
dell'estratto etereo nella linfa
relativo della quantità di c

Nel sangue degli anim
poraneamente si prende
minuisce, aumenta inve
continua a versarvisi.

Da quanto prece
sempre più acquist
si trova, nelle ir
gone, in specie,
prevalentemen

E senza
prenda orig
più ribad
lecitina

Digitized by Google

Dottori F. DE MARCHIS ed A. BALDONI

L'AZIONE SUL RICAMBIO MATERIALE DELLE ACQUE ACIDULO-SALINE-LITIOSE-BORICHE

(ACQUA ACETOSA DI ROMA)

Digitized by Google

Il Viale ed il Latini (2), oltre i principî che già dal Morichini erano stati rinvenuti, vi rinvennero l'ammoniaca, l'acido nitrico, l'acido crenico allo stato di combinazione, l'ossido di manganese, l'acido borico, un ioduro alcalino o terroso ed una sostanza fecoloide (una fecola): col loro nuovo metodo riuscirono ad ottenere la reazione dello jodio con sole 3 gocce di acqua acetosa, e, determinando lo jodio in molte acque potabili e minerali di Roma, dimostrarono che la maggior quantità di jodio si ha nell'acetosa romana.

Nel 1855 i chimici Commaille e Lambert (3) pubblicarono un'altra analisi, di cui trascriviamo qui sotto i risultati, comparandoli con quelli del Morichini.

In 1000 cc. di acqua sono contenuti	*Morichini*	*Commaille e Lambert*
Acido carbonico libero	cc. 473	cc. 649,6
Aria molto ossigenata	. . .	» 10,30
Cloruro di sodio.	gr. 1,365	gr. 1,33476
» calcio	0,057	. . .
» magnesio	0,010	0,20162
» litio.	. . .	tracce ?
Bicarbonato di calcio.	1,132	1,15200
» sodio.	0,178	0,17126
» magnesio	0,034	0,01448
» litio	. . .	tracce
» manganese	. . .	0,01448
Solfato di calcio	0,011	0,09722
» magnesio	0,102	0,14053
» sodio	0,226	. . .
Silicato di calcio	. . .	0,10331
» sodio	. . .	0,16445
Silice ferruginosa	0,011	. . .
Protossido di ferro parte allo stato di solfato e sopratutto di carbonato	. . .	0,00252
Totale . . .	3,126	3,39663

(2) Viale B. e Latini V. - *Nuove modificazioni al metodo di Gaultier, per disvelare lo iodo dalle sue combinazioni.* — Atti dell'Acc. Pont. de' Nuovi Lincei, tom. VI, ann. VI (1852-53), p. 466, tip. delle Belle Arti, Roma, 1855.

Id. - Atti dell'Acc. Pont. de' Nuovi Lincei, tom. VIII e IX, ann. VIII e IX (1854-55 e 1855-56), sessione VIII, p. 43, tip. Salviucci, Roma, 1874.

(3) Commaille e Lambert. — Enciclopedia chimica del Selmi, vol. I, p. 296, 1868.

Digitized by Google

Ma queste analisi, sia per la poca esattezza dei diversi metodi analitici allora usati, sia perchè fatte in stagioni diverse, non offrivano risultati molto concordanti. Il Feliciani (4) perciò, nel gennaio 1895, ne intraprese lo studio, limitandolo alla sola sorgente di mezzo, come quella che gode fama di essere la più medicamentosa e la più acidula; ecco i risultati ottenuti:

Proprietà fisico-chimiche. — L'acqua è limpida, incolora, inodora, acidula e lascia al palato un gusto speciale non ben definibile. Arrossa le carte di tornasole, le quali, dopo l'essiccamento, ritornano del colore primitivo. La sua densità è di 1,00216 (riferita all'acqua a 0°) alla temperatura di 14°,6 C.

Sostanze disciolte nell'acqua.

Un litro d'acqua contiene	*Grammi*
Cloruro di sodio	0,26694
» potassio	0,19891
» litio	0,01146
» magnesio	0,15461
Nitrato di potassio	0,04763
Borato di sodio	0,01904
Bicarbonato di sodio	0,64537
» calcio	0,84111
Solfato di calcio	0,14627
Silice	0,03103
Ossigeno consumato (metodo Schulze)	0,00016
Tracce di albumina, di ferro, di manganese	—
Tracce minime di jodio	—
Residuo solido a 180° C. — 15 gennaio 1895	1,7992
Residuo solido a 180° C. — 6 luglio 1895	2,2680
Anidride carbonica totale	1,32300
Anidride carbonica libera e semicombinata	0,74925

L'acqua acetosa è assolutamente priva di sostanza organica riducente il permanganato di potassio; non contiene la benchè minima traccia di ammoniaca e di nitriti.

(4) Feliciani G. - *Analisi chimica dell'Acqua Acetosa di Roma.* — Bull. R. Acc. Med. di Roma, ann. XXII, p. 77, 1896.

Digitized by Google

Da questo accurato esame analitico risulta che l'acqua acetosa è da classificarsi fra le acque acidulo-saline e anche litioseboriche, tenuto conto che il boro vi si riscontra in quantità relativamente discreta. Riferendosi poi al litio, la detta acqua è da annoverarsi fra quelle molto ricche in litina. E difatti la quantità in essa contenutane, se non è superiore, è uguale o di poco inferiore a quella esistente nelle acque che si sogliono considerare come le più ricche.

La concentrazione molecolare dell'acqua acetosa (sorgente di mezzo), determinata l'8 agosto 1901 col metodo del Raoult, servendoci dell'apparecchio già usato nel nostro Istituto dal dott. Jacoangeli (5), è rappresentata da $\Delta = -0^0,220$ C.

Le nostre ricerche furono eseguite sul sig. G. D. M., studente di medicina, di anni 24, in perfette condizioni di salute, alto m. 1.66, del peso di Kg. 58 a digiuno; al dinamometro di pressione segnava Kg. 47. Durante il periodo delle indagini restò nelle condizioni ordinarie di vita.

L'esperienze, intraprese nell'agosto 1901, vennero divise in tre periodi, di sei giorni ciascuno: cominciarono alle ore 8 dell'8 agosto e terminarono, alla stessa ora, il 26 del detto mese.

Riportiamo i dati, fornitici dal R. Osservatorio meteorologico di Roma, della temperatura media giornaliera durante le nostre indagini.

Media delle osservazioni termiche.

I Periodo		*II Periodo*		*III Periodo*	
Agosto	*Temperatura media*	*Agosto*	*Temperatura media*	*Agosto*	*Temperatura media*
8	25,5	14	23,6	20	24,9
9	24,7	15	24,2	21	24,8
10	24,3	16	23,2	22	24,9
11	24,9	17	23,3	23	24,3
12	24,8	18	25,4	24	25,0
13	24,9	19	25,0	25	25,0

(5) Iacoangeli T. - *Importanza della tensione osmotica nell'assorbimento dei farmaci.* — Bull. R. Acc. Med. di Roma, ann. XXVI, p. 321, 1900.

Digitized by Google

I periodi sperimentali furono divisi nel modo seguente:

I. *Periodo normale*, durante il quale il soggetto di ricerca beveva *pro die* due litri e mezzo di acqua marcia, la più usata tra le acque potabili di Roma;

II. *Periodo sperimentale* propriamente detto, in cui erano somministrati due litri e mezzo di acqua acetosa (sorgente di mezzo);

III. *Periodo definitivo* o di *controprova*, durante il quale studiammo se, cessato l'uso dell'acqua acidulo-salina, a parità di condizioni del primo periodo, nelle oscillazioni del ricambio, si ritornasse agli stessi dati.

In ogni periodo di ricerca restò costante la quantità e qualità degli alimenti.

La razione giornaliera fu la seguente:

Carne	grammi	300
Pane	„	300
Pasta	„	60
Burro	„	50
Formaggio (*grana* lodigiano) . .	„	50
Uova (n. 2)	„	120
Vino	litro	$^1/_2$
Caffè	cc.	150
Una pesca	grammi	50

E la quantità de' componenti alimentari in essa contenuti erano:

Sostanze albuminose	grammi	124.44
„ grasse	„	61.48
„ idrocarbonate	„	231.17
Alcool	„	6.00

a cui corrispondono *in toto* calorie 2071.75.

Tanto l'acqua marcia, usata nel primo e terzo periodo, che l'acqua acetosa nel secondo, veniva bevuta durante i vari pasti ed a piacimento nella giornata.

Digitized by Google

I pasti erano distribuiti nelle varie ore del giorno, e cioè:

Caffè	ore	8.30
Colazione	„	12.00
Pranzo	„	19.00

Il giovane studente, che, con molto interesse gentilmente si prestò per le ricerche, fu scrupoloso nella raccolta degli escreti. Egli abitualmente defecava con molta regolarità, una volta al giorno, la mattina. D'accordo quindi con Albertoni (6), credemmo opportuno di rinunciare ai noti mezzi escogitati dai vari esperimentatori per la demarcazione delle feci, appartenenti ad un dato periodo di ricerca, ritenendoli più che superflui, quando gli individui hanno una circolazione fecale normale e regolare.

Delle urine, giornalmente raccolte, si determinò la quantità, il peso specifico ed il grado di acidità totale. Quest'ultimo dato c'interessò per vedere se, l'acqua acidulo-salina somministrata, valesse a modificare la reazione dell'urina. A tale scopo seguimmo il metodo acidimetrico ordinario, usando una soluzione decinormale di soda. Riportiamo nella seguente tabella i risultati ottenuti:

TABELLA I.

Urina giornaliera.

	Periodi e date	*Quantità* cc.	*Densità*	*Acidità totale in acido ossalico* gr.
I	8 agosto 1901 . .	930	1026	3,568
	9 » » . .	1010	1023	3,090
	10 » » . .	1020	1024	3,232
	11 » » . .	1110	1021	3,297
	12 » » . .	1490	1018	3,078
	13 » » . .	1280	1020	3,304

(6) P. ALBERTONI. - *Ricerche sul bilancio nutritivo di una famiglia borghese.* — R. Acc. delle Sc. dell'Istituto di Bologna, 26 aprile 1896.

ID. - *Sul bilancio nutritivo del contadino italiano.* — R. Acc. delle Sc. dell'Istituto di Bologna, 26 novembre 1897.

Digitized by Google

Segue TABELLA I.

Urina giornaliera.

	Periodi e date	*Quantità* cc.	*Densità*	*Acidità totale in acido ossalico* gr.
II	14 agosto 1901 . .	1650	1019	2,979
	15 » » . .	1400	1023	2,989
	16 » » . .	1780	1018	2,841
	17 » » . .	1420	1020	2,916
	18 » » . .	1380	1024	2,724
	19 » » . .	1540	1020	2,867
III	20 agosto 1901 . .	1170	1021	3,379
	21 » » . .	1450	1017	2,967
	22 » » . .	1350	1020	3,231
	23 » » . .	1400	1018	3,177
	24 » » . .	1250	1020	3,236
	25 » » . .	1190	1021	3,163

Nella stessa urina dosammo giornalmente l'azoto totale, l'urea, l'acido urico. L'azoto fu determinato con il metodo di Kjeldahl-Argutinsky, e, per avere de' risultati esatti, calcolammo, come cifra definitiva, la media di due determinazioni. Per l'urea ci servimmo dell'apparecchio del Regnard, con l'avvertenza di preparare ogni giorno la soluzione d'iprobomito sodico, ben sapendosi quanto questa facilmente si alteri. L'acido urico venne dosato col metodo del Salkowski.

Nella tabella II, a pagina seguente, sono trascritte le cifre giornaliere di queste varie eliminazioni.

Del pari che i giornalieri prodotti azotati di metamorfosi regressiva, studiammo l'eliminazione quotidiana de' cloruri, dell'acido fosforico e dell'acido solforico totale.

Il cloro fu determinato col metodo del Volhard; l'acido fosforico, calcolato in $P^2 O^5$, con una soluzione titolata di acetato di uranio; l'acido solforico fu dosato col metodo del Salkowski.

I dati relativi sono trascritti nella tabella III.

Digitized by Google

TABELLA II.

Urina giornaliera.

	Periodi e date	Azoto totale gr.	Urea gr.	Acido urico gr.	Azoto ureico gr.	Azoto non ureico gr.	Percentuale dell'azoto non ureico ad azoto totale
I	8 agosto 1901. .	16,42	28,67	0,508	13,38	3,04	18,51
	9 » » .	15,96	28,15	0,616	13,14	2,82	17,67
	10 » » . .	16,55	29,02	0,533	13,54	3,01	18,19
	11 » » .	16,06	27,46	0,511	12,78	3,28	20,42
	12 » » . .	15,72	27,93	0,545	13,03	2,69	17,11
	13 » » .	15,76	28,07	0,597	13,10	2,66	16,88
II	14 agosto 1901. .	16,63	29.55	0,670	13,79	2,84	17,08
	15 » » .	17,02	30,20	0,665	14,09	2,93	17.21
	16 » » . .	17,94	30,92	0,631	14,43	3,51	19,56
	17 » » .	16,84	29,76	0,566	13,89	2,95	17,51
	18 » » . .	17,51	31,18	0,490	14,55	2,96	16,90
	19 » » .	17,19	30,09	0,481	14,04	3,15	18,32
III	20 agosto 1901. .	16,72	28,10	0,493	13,11	3,61	21,59
	21 » » .	15,98	27,69	0,571	12,92	3,06	19,15
	22 » » . .	15,75	27,46	0,533	12,81	2,94	18,66
	23 » » .	16,26	27,74	0,559	12,94	3,32	20,42
	24 » » . .	14,95	25,60	0,545	11,95	3,00	20,07
	25 » » .	15,71	26,82	0,566	12,51	3,20	20,37

TABELLA III.

Urina giornaliera.

	Periodi e date	Cl. gr.	$P^2 O^5$ gr.	$H^2 SO^4$ totale gr.
I	8 agosto 1901 . .	4,71	2,07	3,104
	9 » » . .	4,84	1,92	3,250
	10 » » . .	4,88	2,14	3,514
	11 » » . .	4,92	1,99	2,933
	12 » » . .	4,77	2,23	3,044
	13 « » . .	6,33	2,05	2,919

Digitized by Google

Segue TABELLA III.

Urina giornaliera.

	Periodi e date	*Cl.* gr.	P^2O^5 gr.	H^2SO^4 *totale* gr.
II	14 agosto 1901 . .	8,87	1,90	3,561
	15 » » . .	9,23	1,95	3,899
	16 » » . .	7,90	2,11	3,609
	17 » » . .	7,73	1,98	3,644
	18 » » . .	9,00	1,77	3,952
	19 » » . .	6,38	1,61	3,307
III	20 agosto 1901 . .	6,85	1,87	3,303
	21 « » . .	6,17	2,32	3,471
	22 e » . .	6,88	2,00	2,992
	23 » » . .	6,95	2,10	2,496
	24 » » . .	5.76	2,17	2,729
	25 « » . .	4.87	2,06	2,675

Allo scopo poi di farci una idea dei processi di putrefazione enterica, durante il decorso delle esperienze, dosammo, nell'urina, l'acido solforico copulato, servendoci del processo Baumann-Salkowski.

Nella tabella IV sono riportati i risultati analitici ottenuti:

TABELLA IV.

Urina giornaliera.

	Periodi e date	H^2SO^4 *coniugato* gr.
I	8 agosto 1901. .	0,1678
	9 » » .	0,1632
	10 » » . .	0,1708
	11 » » .	0,1887
	12 » » . .	0,1695
	13 » » .	0,1766

Digitized by Google

Segue TABELLA IV.

Urina giornaliera.

	Periodi e date	$H^2 SO^4$ *coniugato* gr.
II	14 agosto 1901. .	0,1556
	15 » » .	0,2462
	16 » » . .	0,1898
	17 » » .	0,1685
	18 » » . .	0.1989
	19 » » .	0,1440
III	20 agosto 1901. .	0,1891
	21 » » .	0,2343
	22 » » . .	0,1788
	23 » » .	0,1932
	24 » » . .	0,1725
	25 » » .	0,1766

Un altro argomento che c'interessò fu lo studio delle feci.

Le feci delle 24 ore, emesse sempre in una sol volta, venivano raccolte direttamente in una grande capsula tarata di porcellana; in tal modo, ci era facile di poterne subito conoscere l'esatto peso. Il saggio era preso accuratamente, dopo avere rimescolato, a mezzo di una spatola, il materiale, in modo da farne una poltiglia omogenea. E ciò avveniva facilmente, senza aggiunta di acqua, perchè le feci, quantunque figurate, erano sempre discretamente molli. Veniva determinata l'acqua, e dalla sostanza secca erano presi i saggi per la determinazione dell'azoto e de' grassi.

Per l'azoto usammo il metodo Kjeldahl, e la quantità di sostanza secca presa oscillava fra gr. 0,1 — 0,5.

Per la determinazione del grasso adoperammo l'appareechio del Sohxlet, che si faceva funzionare per 24 ore.

Queste determinazioni ci hanno fornito un esatto apprezzamento delle oscillazioni giornaliere dell'azoto e dei corpi grassi delle feci.

Digitized by Google

La tabella che segue ne riassume i dati relativi:

TABELLA V.

Eliminazione giornaliera delle feci.

	Periodi e date	*Quantità* gr.	*Acqua* gr.	*Sostanza secca* gr.	*Azoto totale* gr.	*Sostanze grasse* gr.
I	8 agosto 1901. .	95	68,94	26,06	2,18	3,30
	9 » » .	89	63,76	25,24	2,62	3,41
	10 » » . .	100	76,14	23,86	2,12	3,11
	11 » » .	125	97,90	37,10	2,48	4,06
	12 » » . .	72	51,42	20.58	2,65	3,13
	13 » » .	110	80,26	26,74	3,16	5,00
II	14 agosto 1901. .	152	118,63	33,37	1,70	2,18
	15 » » .	135	106,62	28,38	1,87	2,81
	16 » » . .	110	88,56	21,44	1,06	2,86
	17 » » .	145	114,81	30,19	2,45	2,35
	18 » » . .	142	116,18	25,82	1,14	2,31
	19 » » .	80	58,49	21,51	1,58	1,59
III	20 agosto 1901. .	120	96,10	23,90	1,98	2,57
	21 » » .	85	64,92	20,08	2,14	3.71
	22 » » . .	60	42,45	17,55	1,75	2,15
	23 » » .	130	102,67	27,33	2,37	3,66
	24 » » . .	127	100,28	26,72	2,44	4,05
	25 » » .	105	79,93	25,07	2,35	3,60

Dando ora uno sguardo ai risultati ottenuti durante le nostre esperienze, non è difficile il dedurre quali variazioni l'acqua acetosa di Roma arrechi sul ricambio materiale, sull'assimilazione, sulle putrefazioni intestinali, ecc.

Dall'esame delle cifre relative alla quantità dell'urina giornalmente emessa, si desume che l' acqua acetosa provoca un aumento del quantitativo giornaliero dell' urina, che si rende più evidente calcolando, per ciascun periodo, le medie giornaliere, rappresentate dalle seguenti cifre:

Digitized by Google

TABELLA VI.

Eliminazione quantitativa dell'urina, medie *pro die*.

I Periodo	*II Periodo*	*III Periodo*
cc. 1140	cc. 1528	cc. 1301

Il grado di acidità totale dell'urina diminuisce con l'uso dell'acqua da noi studiata.

Inoltre durante l'uso dell'acqua acetosa si ha un aumento della quantità di azoto eliminato giornalmente con l'urina. Tale aumento si scorge più facilmente nella tabella che segue, in cui sono registrate le medie dell'azoto per i singoli periodi sperimentali: esso trova, come vedremo in seguito, una plausibile spiegazione nella migliorata assimilabilità delle sostanze alimentari ingerite.

TABELLA VII.

Eliminazione dell'azoto totale, medie *pro die*.

I Periodo	*II Periodo*	*III Periodo*
16,08	17,19	15,89

Insieme con l'aumento dell'eliminazione di azoto, si ha una maggiore eliminazione dell'urea.

Sulla eliminazione dell'acido urico, l'acqua acetosa agisce come l'acqua alcalina-litinosa di Uliveto, studiata dal Fedeli (7), dapprima aumentandola, di poi diminuendola. Nel primo tempo è probabile che avvenga ciò che l'Haig (8) chiamò " lavaggio

(7) FEDELI. - *Studio sperimentale sul ricambio dell'azoto, la genesi e l'eliminazione dell'acido urico, sotto l'influenza delle acque alcalino-litinose di Uliveto.* — Atti del V Congresso nazionale di Idrologia e Climatologia, pagina 204, Parma, 1898.

(8) HAIG. - *Varations in the excretion of uric acid by administration of acids and alcalies.* — Journ. of physiol., vol. VIII, p. 211, 1888.

Digitized by Google

de' tessuti „, nel secondo quello che il Lo Monaco (9) crede, per effetto delle acque alcaline, che cioè diminuendo il disfacimento de' leucociti riduca la formazione dell'acido urico. E che nel nostro caso trattisi realmente di una diminuita formazione dell'acido urico, dovuta all' azione dell' acqua sperimentata, e non di una ritenzione di esso ne' tessuti dell'organismo, si desume dal fatto che, nel periodo definitivo o di controprova, le cifre dell'acido urico eliminato si riavvicinano a quelle del periodo normale.

Circa l'eliminazione de' componenti anorganici della metamorfosi regressiva, le cifre della tabella III chiaramente mostrano che, nel secondo periodo, si ha un aumento nella eliminazione dell'acido solforico totale giornaliero e del cloro, parallelamente all'aumento dell'azoto. Invece havvi discordia nelle oscillazioni dell'eliminazione giornaliera dell'azoto e dell'acido fosforico : si osserva infatti, nel secondo periodo, una lieve diminuzione nel quantitativo giornaliero de' fosfati.

Dai valori assoluti, riportati nella tabella IV, si rileva come nei tre periodi sperimentali, l'eliminazione dell'acido solforico coniugato non abbia subìto apprezzabili variazioni, dimodochè possiamo dedurre che, durante i vari periodi sperimentali, le putrefazioni enteriche siansi mantenute nei limiti normali.

Dall'andamento delle cifre dell'eliminazione giornaliera, per le feci, dell'azoto, riportate nella tabella V, manifestamente si vede che, comparativamente ai periodi sperimentali, primo e terzo, l'azoto perduto per le feci sensibilmente decresce nel secondo periodo. Questo fatto meglio si rileva facendo, per i singoli periodi sperimentali, le medie giornaliere, e calcolando le perdite medie percentuali, perdite che sono il migliore indice di misurazione per valutare l'assimilazione delle sostanze azotate.

(9) Lo Monaco. - *Gli effetti delle acque alcaline sul consumo azotato e sulla formazione dell'acido urico. Ricerche sperimentali con l'acqua di Sangemini.* — Policlinico, vol. III, (M) p. 345, 1896.

Digitized by Google

TABELLA VIII.

Assimilazione dell'azoto, medie *pro die.*

	Azoto introdotto gr.	*Azoto perduto per le feci* gr.	*Azoto assorbito* gr.	*Perdita per cento dell'azoto introdotto*
I Periodo	19,90	2,53	17,37	12,71
II »	19,90	1,63	18,27	8,19
III »	19,90	2,17	17,63	10,90

In questo genere di ricerche lo studio dell'assorbimento dei corpi grassi è molto importante. L'esperienza giornaliera dimostra che bastano lievi disturbi dell'apparato assorbente, perchè il loro assorbimento si alteri, il che non facilmente avviene per quello dei corpi albuminosi.

Nel nostro individuo, che giornalmente introduceva con gli alimenti gr. 61,48 di grasso, abbiamo notato nel primo e terzo periodo una perdita percentuale di gr. 6,09 a 5,35. Queste cifre vanno d'accordo, sia con quelle del Rubner (10) che con quelle del v. Noorden (11).

TABELLA IX.

Assimilazione delle sostanze grasse, medie *pro die.*

	Grasso introdotto gr.	*Grasso perduto per le feci* gr.	*Grasso assorbito* gr.	*Perdita per cento del grasso introdotto*
I Periodo.	61,48	3,75	57,73	6,09
II »	61,48	2,35	59,13	3,82
III »	61,48	3,29	58,19	5,35

(10) RUBNER. - *Ueb. die Ausnützung einiger Nahrungsmittel im Darmcanale des Menschen.* — Zeitschr. f. Biol. Bd. XV, p. 115, 1879.

(11) V. NOORDEN. - *Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels*, 1893.

Digitized by Google

Nel secondo periodo, come si vede nella tabella IX, la perdita si abbassa a 3,82 per cento, il che prova il migliorato assorbimento dei corpi grassi. Perciò l'acqua acidulo-salina da noi sperimentata (acqua acetosa) spiegherebbe un'azione favorevole sui processi digestivi.

Dallo insieme delle ricerche, ci è dato di poter concludere che con l'uso delle acque acidulo-saline-litiose-boriche, e, nel nostro caso, con l'acqua acetosa di Roma:

a) aumenta la quantità giornaliera dell'urina, che da una media *pro die* di cc. 1140 sale a cc. 1528;

b) il grado di acidità totale dell'urina diminuisce, e parallelamente si ha una diminuzione nella eliminazione giornaliera dell'acido fosforico;

c) il ricambio azotato è attivato. L'eliminazione dell'azoto per l'urina, da una media *pro die* di gr. 16,08 sale a gr. 17,19, e va parallela a quella dell'urea, dell'acido solforico totale e del cloro;

d) si ha dapprima aumento, di poi diminuzione nella eliminazione dell'acido urico. L'aumento può essere ascritto al lavaggio dei tessuti favorito dall'uso dell'acqua sperimentata, la diminuzione è da riferirsi alla diminuita formazione dell'acido urico stesso;

e) l'assimilazione delle sostanze azotate è migliorata. La perdita percentuale per le feci da una media *pro die* di 12,71 decresce a 8,19;

f) l'assimilazione dei corpi grassi è ugualmente favorita. Il per cento non assorbito che nel periodo normale è di 6,09, nel periodo in cui si fa uso dell'acqua acetosa, si abbassa a 3,82;

g) i processi putrefettivi enterici non variano. L'eliminazione degli eteri solforici non subisce alcuna variazione.

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

UNIVERSITY OF MICHIGAN
3 9015 06819 2171
BOUND
APR 27 1950
UNIV. OF MICH.
LIBRARY

Digitized by Google

Digitized by Google